

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-33587

54. TITULO

"DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPARACION Y USO

COMO AGENTES ANTITUMORALES"

54. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/415//31/16
10 MAYO 2000

71. SOLICITANTE

PHARMACIA & UPJOHN SpA Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

DOMICILIO

MILAN, ITALIA Y KALAMAZOO, ESTADO DE MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Mayo 10 / 00



00 33587

DE
DE
ON

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0033587 0000000
Fecha (AMD): 2000-05-10 15:33:03
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 164

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UPJOHN SpA Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Italia,
y sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del
Estado de Delaware, Estados Unidos de América
No. de Identificación
Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA
Italia y
País de Domicilio Estados Unidos de América
Departamento o Estado Michigan
Dirección Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan, Italia y 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América
Ciudad Milan y Kalamazoo Teléfono 39 02 48385416

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA
Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6°
Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Ver Anexo

Identificación
Dirección Ver Anexo

Ciudad Ver Anexo Teléfono 39 02 48385416

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPARACION
Y USO COMO AGENTES ANTITUMORALES"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 12-08-99 (31) No. Solicitud 09/372,831 ✓

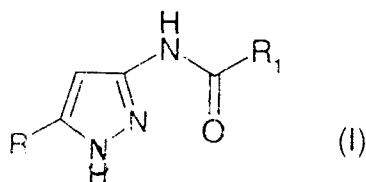
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos derivados de 3-amino-pirazol representados por la fórmula (I):



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclicil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente substituido; o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer, desórdenes celulares proliferativos, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 17.109	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO

- (1) Paolo Pevarello
Piazza San Pietro in Ciel d'Oro 7/A, 27100 Pavia, Italia
- (2) Paolo Orsini
Via Don Reina 7, 21013 Gallarate, Varese, Italia
- (3) Gabriella Traquandi
Via F. Cilea 106, 20151 Milan, Italia
- (4) Mario Varasi
Via Moncucco 24/A, 20142 Milan, Italia
- (5) Edward L. Fritzen
4075 Prestwick Drive; Portage, Michigan 49024, Estados Unidos de América
- (6) Martha A. Warpehoski
7600 Curry Lane; Portage, Michigan 49024, Estados Unidos de América
- (7) Betsy S. Pierce
4353 Sweet Cherry Lane; Kalamazoo, Michigan 49004, Estados Unidos de América
- (8) Maria Gabriella Brasca
Via Dante Alighieri 15, 20090 Cusago (Milan), Italia

CIUDADES

- (1) Pavia
- (2) Varese
- (3) Milan
- (4) Milan
- (5) Portage
- (6) Portage
- (7) Kalamazoo
- (8) Milan



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00033587 00000000

Folios: 164

NIT : 800176089-2

Fecha (AMD): 2000-05-10 15:33:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,201
FECHA : ABRIL 26 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LOPEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00024-9	1000659	8,700.00
LOPEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00024-9	1000660	5,986,000.00

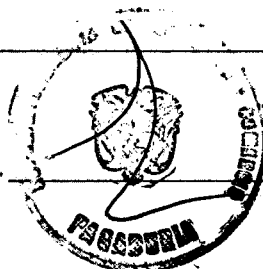
***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	508,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o GUSTAVO TAMAYO , para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 17.109 . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

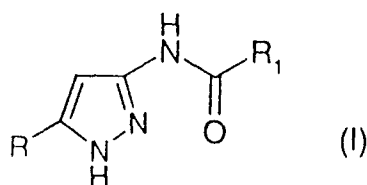
CODIGO 231

6

**DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL,
PROCESO PARA SU PREPARACION Y USO COMO
AGENTES ANTITUMORALES**

Resumen: Objeto y Finalidad de la Invención

Compuestos derivados de 3-amino-pirazol representados por la fórmula
(I):



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente substituido; o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer, desórdenes celulares proliferativos, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas.

2

TITULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPARACION Y USO COMO AGENTES ANTITUMORALES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a derivados de 3(5)-amino-pirazol, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento de cáncer y desórdenes celulares proliferativos.

Discusión de los Antecedentes

Varias drogas citotóxicas tales como, p.e. fluorouracil (5-FU), doxorubicina y camptotecinas, dañan el DNA o afectan los patrones metabólicos celulares causando así, en muchos casos, un bloqueo indirecto del ciclo celular. Por esta razón, al producir un daño irreversible tanto en células tumorales como normales, estos agentes generan toxicidad y efectos colaterales significativos.

En este sentido, se desean compuestos capaces de funcionar como agentes antitumorales altamente específicos que conduzcan selectivamente a la detención y apoptosis de células tumorales, con eficacia comparable pero toxicidad reducida, a la de drogas actualmente disponibles.

Es bien conocido que la progresión a través del ciclo celular es gobernada por una serie de puntos de control, conocidos también como puntos de restricción, que están regulados por una familia de enzimas conocidas como quinasas dependientes de la ciclina (cdk). A su vez, las cdk en sí mismas están reguladas en muchos niveles, tales como, por ejemplo, ligamiento a las ciclinas.

La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos ciclina/cdk es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Las transiciones críticas G1-S y G2-M están controladas por la activación de diferentes actividades ciclina/cdk. En G1, se cree que tanto la ciclina D/cdk4 como la ciclina E/cdk2 intervienen para desencadenar la fase-S. La progresión a través de la fase S requiere de la actividad de la ciclina. La A/cdk2, considerando la activación de la ciclina A/cdc2 (cdk1), y la ciclina B/cdc2 se requieren para iniciar las metafases. Para una referencia general de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas, ver por ejemplo, Kevin R. Webster et al, en *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, Vol. 7(6), 865- 867.

Los controles de chequeo de las células tumorales son defectuosos debido, en parte, a la desregulación de la actividad cdk. Por ejemplo, se ha observado expresión alterada de las ciclinas E y cdk en las células tumorales, y se ha mostrado que la eliminación del gen inhibidor de cdk p27 KIP en ratones resulta en una mayor incidencia de cáncer. Evidencia creciente apoya la idea de que las cdk son enzimas limitantes de tasa en la progresión del ciclo celular y que como tales, representan objetivos moleculares para intervención terapéutica. En particular, la inhibición directa de la actividad quinasa cdk/ciclina debería ser útil para restringir la proliferación no regulada de una célula tumoral.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es objeto de la invención proporcionar compuestos que sean útiles en el tratamiento de desórdenes celulares proliferativos asociados con la actividad celular alterada dependiente de la quinasa. Otro objeto es presentar compuestos que tengan actividad inhibidora de quinasa cdk/ciclina.

Otro objeto de la invención es proporcionar compuestos que sean útiles en la terapia como agentes antitumorales pero que no posean las desventajas asociadas con las drogas antitumorales, en términos toxicidad y de efectos colaterales, según se discutió antes.

Los inventores han descubierto ahora que los 3-amino-pirazoles están dotados de actividad inhibitoria de la quinasa cdk/ciclina y son útiles en la terapia como agentes antitumorales y carecen de las desventajas mencionadas arriba, en términos de toxicidad y efectos colaterales, que poseen las drogas antitumorales disponibles actualmente.

Más específicamente, los 3-amino-pirazoles de la invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres incluyendo, pero no limitándose a: carcinoma tales como vejiga, seno, colon, riñón, hígado, pulmón incluyendo cáncer de las células pequeñas del pulmón, esófago, vesícula biliar, ovarios, pancreas, estómago, cervix, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma celular escamoso, tumores hematopoiéticos de linaje linfoide incluyendo leucemia, leucemia aguda de linfocitos, leucemia aguda de linfoblastos, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células velludas y linfoma de Burkett; tumores hematopoiéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo neuroblastoma astrocitoma, gliomas y schwannomas; otros tumores incluyendo melanoma, seminoma,

teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las cdk en la regulación de proliferación celular los derivados de 3-amino-pirazoles son también útiles en el tratamiento de una variedad de desórdenes celulares proliferativos tales como, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, debido al hecho de que la cdk5 está involucrada en la fosforilación de la proteína tau (J.Biochem. 117, 741-149, 1995).

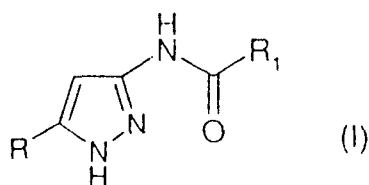
Los compuestos de esta invención, como moduladores de apoptosis, pueden también ser útiles en el tratamiento del cáncer, infecciones virales, prevención de desarrollo del SIDA en individuos infectados con HIV, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

Los compuestos de esta invención pueden también ser útiles para inhibir la angiogenesis tumoral y las metástasis.

Los compuestos de la invención puede también actuar como inhibidores de otras quinasas de proteínas, p.e., quinasa de proteína C, quinasa her2, raf 1, MEK1, MAP, receptor EGF, receptor PDGF, receptor IGF, quinasa PI3, quinasa weel, Src, Abl, y de este modo, resultar efectivos en el tratamiento de enfermedades asociadas con otras quinasas de proteínas.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento y prevención de la alopecia inducida por la radioterapia y la quimioterapia.

En consecuencia, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de desórdenes celulares proliferativos asociados con la actividad celular alterada dependiente de la quinasa, mediante la administración a un mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de un derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I)



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente substituido; o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

En una de las realizaciones preferidas del método descrito arriba, el desorden de proliferación celular se seleccionó entre el grupo que consiste de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y desórdenes neurodegenerativos.

Tipos específicos de cáncer que pueden ser tratados incluyen carcinoma squamous cell carcinoma, tumores hematopoiéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

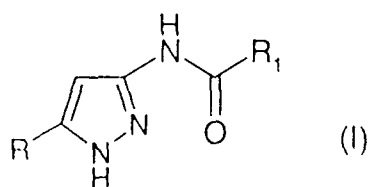
En otra realización del método descrito arriba, el desorden de proliferación celular se seleccionó entre el grupo que consiste de hiperplasia prostática

benigna, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

Además, el método inventivo provee inhibición de la angiogenesis tumoral y las metástasis. El método inventivo puede también proporcionar inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

Además de lo anterior, el método objeto de la presente invención proporciona tratamiento y prevención de la alopecia inducida por la radioterapia y la quimioterapia.

La presente invención también proporciona un derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I):



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

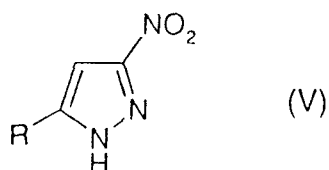
R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente substituido;
o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también incluye métodos para sintetizar el derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I). Una composición farmacéutica

8

que comprende el derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I) es también incluida en la presente invención.

La presente invención también incluye un compuesto útil en la síntesis del derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I), el cual está representado por la fórmula (V):



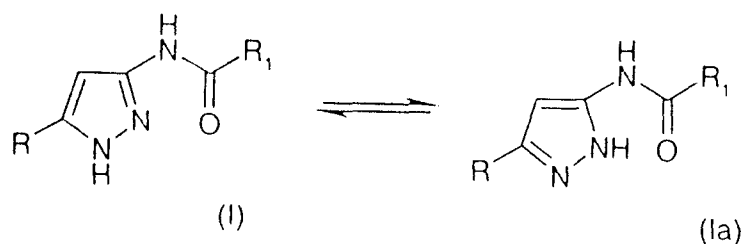
en donde R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido con un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado.

Una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas presentes en la misma serán fácilmente establecidas a medida que se entienda mejor con la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Varios derivados de 3-amino-pirazol son conocidos como pesticidas, herbicidas o aún como agentes terapéuticos. Entre ellos están por ejemplo, el activo heteroaril-pirazol como inhibidores de quinasa p38 (WO98/52941, G.D. Searle, y Co.) y otros 3-amino-pirazoles que inhiben quinasas de proteína (WO96/14843, COR Therapeutics, Inc.).

Como se apreciará fácilmente, los pirazoles de anillos de nitrógeno no sustituidos en los compuestos de la invención son conocidos por equilibrarse rápidamente, en solución, como mezclas de los dos tautómeros:



En consecuencia, en la presente invención, donde solo un tautómero se indica para los compuestos de la fórmula (I), el otro, (Ia), está también dentro del alcance de la presente invención, a menos que se especifique otra cosa.

Como se usa aquí, a menos que se especifique otra cosa, el término cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil; el término cicloalquil también se entiende que cubre los grupos cicloalquil, p.e. hasta 10 átomos de carbono, p.e. grupo adamantano.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término cicloalquenil incluye los anillos cicloalquil de arriba en donde por lo menos un enlace carbono-carbono que forma dicho anillo es un enlace doble.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término alquil incluye grupos rectos o ramificados alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ tales como, por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, n-pentil, n-hexil y similares.

Como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, el término alquenil $\text{C}_2\text{-C}_4$ incluye un grupo seleccionado entre vinil, alil, 1-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil y similares.

El término aril incluye hidrocarburos mono-, bi- o poli- carbocíclicos o heterocíclicos con 1 a 4 partes en anillos, en donde por lo menos uno de los anillos es aromático, fusionados o unidos entre sí por enlaces sencillos. De manera que estos grupos puede tener de 5 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos aril son, por ejemplo, fenil, bifenil, α - o β -naftil, dihidronaftil, tienil, benzotienil, furil, isobenzofuranil, dlhidrobenzofuranil, cromenil, xantenil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, isoindolil, purinil, quinolil, isoquinolil, dihidroquinolinil, quinoxalinil, benzodioxolil, indanil, indenil, fluorenil, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-il, dibenzo[b,d]furanil, cromanil, cromenil, triazolil, tetrazolil, tetrazol[1,5-b]piridazinil, benzodioxinil y similares.

El término heterociclo, el cual abarca anillos heteroaromáticos, también referido como grupos arilo, incluye un carbociclo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por uno o más átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos de heterociclos saturados o parcialmente no saturados son, por ejemplo, azetidina, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, dihidrofurano, tetrahidrofuran, dihidropirrol, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares

De acuerdo con los significados substituos indicados arriba o a menos que se especifique otra cosa, cualquiera de los grupos R_1 de arriba pueden ser opcionalmente substituidos en cualquiera de las posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo grupos 1 a 6, independientemente seleccionados entre: halógeno, nitro, oxo grupos ($C=O$), ciano, alquil, alquil perfluorinado, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterociclil, cicloalquil, hidroxil, alcoxi, alcoxi perfluorinado, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclil-

11

carbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil heterociclilcarbonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, ariltio y alquiltio.

A su turno, siempre y cuando sea apropiado, cada uno de los substitutos posibles arriba mencionados puede ser substituido además por uno o más de los grupos arriba mencionados. Los compuestos de la fórmula (I) en donde el grupo R_1 dado está substituido por uno o más de los substitutos arriba mencionados que, a su vez, están substituidos opcionalmente como se estableció arriba, se presentan a continuación.

Sólo como ejemplo, el compuesto N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)ciclopropil]acetamida está representado por la fórmula (I) en donde R_1 es alquil (p.e. metil), substituyendo el alquil por cicloalquil (p.e. ciclopropil), substituyendo posteriormente el cicloalquil por dos átomos halógeno (p.e. fluor) y por un grupo arilo (p.e. fenil), substituyendo el grupo arilo por un átomo halógeno (p.e. fluor).

Entre los significados de los substitutos y a menos que se establezca otra cosa, el término átomo halógeno incluye fluor, cloro, bromo y yodo; el término grupo alquil y alcoxi perfluorinado incluye un grupo alquilo alcoxi substituido posteriormente por más de un átomo de fluor tal como, por ejemplo, trifluorometil, trifluorometoxi y similares.

De igual manera, cualquiera de los términos tales como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonil, alcoxicarbonilamino, heterociclilcarbonil, heterociclilcarbonilamino, cicloalquiloxicarbonil, y similares, incluyen grupos donde las partes alquil, alcoxi, aril, cicloalquil y heterocíclica son como se definió arriba.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos p.e., ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, malónico, málico, maléico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico, así como también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p.e., metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxido de sodio, potasio, calcio o magnesio, carbonatos o bicarbonatos, aminas acíclicas o cíclicas, preferiblemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina o piperidina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos y pueden por tanto existir como mezclas racémicas o como isómeros ópticos individuales.

En consecuencia, el uso como agente antitumoral de todos los isómeros posibles y sus mezclas y de los metabolitos y los bioprecusores farmacéuticamente aceptables (también referidos como pro-drogas) de los compuestos de fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la invención de fórmula (I) son aquellos en donde R es un grupo cicloalquil y R₁ es un grupo alquil C₁-C₄, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil de 5 o 6 miembros o heterociclilalquil, que puede estar opcionalmente substituido posteriormente como se describe arriba.

Los compuestos aún más preferidos representados por la fórmula (I) son aquellos en donde R es cicloalquil y R₁ es alquil C₁-C₄, fenil, fenilalquil, fenilalquenil, bifenil, bifenilalquil, α- o β-naftil, α- o β-naftilalquil, piridil, tienil, tienilalquil, isoxazolil, isoxazolilalquil, pirazolil, pirazolilalquil, furil, tiazolil, tiazolilalquil, pirrolil, dihidropirrolil, indolil, indolilalquil, benzotienil, benzotienilalquil, fluorenilalquil, pirimidinilalquil, quinoxalinil y ciclopropil.

Todavía más preferidos dentro de esta clase, están los compuestos de fórmula (I) en donde R es ciclopropil.

Ejemplos de los compuestos preferidos de la invención, que pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, p.e., una sal hidrobromuro o hidrocioruro, incluyen los siguientes:

1. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difenilacetamida;
2. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida;
3. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzamida;
4. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;
5. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida;
6. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-fenilciclopropancarboxamida;
7. 2-(1,3 -benzodioxol-5-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
8. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida;
9. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpropanamida;
10. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;
11. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1H-indol-3-il)acetamida;
12. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida;
13. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
14. 2-(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
15. 2-(1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
16. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-ciclopentilpropanamida;
17. 2-(4-clorofenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
18. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4-fenilbutanamida;
19. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida;
20. 3-(2-clorofenoxil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;
21. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-fenilacetamida;
22. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metilfenil)acetamida;
23. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
24. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-clorofenil)acetamida;

25. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-naftil)acetamida;
26. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;
27. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-clorofenil)acetamida;
28. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida;
29. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)acetamida;
30. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-fenilacetamida;
31. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-1-indanocarboxamida;
32. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-tienil)acetamida;
33. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxamida;
34. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-3-butenamida;
35. 4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;
36. 5-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;
37. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fenoxibenzamida;
38. 4-bromo-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
39. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
40. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilbutanamida;
41. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-yodobenzamida;
42. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-naftamida;
43. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-cianobenzamida;
44. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;
45. 3-(2-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-propenamida;
46. 2,5-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-tiofenocarboxamida;
47. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(propilsulfanil)nicotinamida;
48. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2,5,7-tetrametil-1-oxo-4-indanocarboxamida;
49. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-piridinacarboxamida;
50. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-adamantancarboxamida;
51. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-metilbenzamida;
52. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamida;
53. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;

54. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopentancarboxamida;
55. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida;
56. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-diclorobenzamida;
57. 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metilisonicotinamida;
58. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-isoxazolcarboxamida;
59. 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluorobenzamida;
60. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
61. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzamida;
62. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-diclorobenzamida;
63. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-diclorobenzamida;
64. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metoxibenzamida;
65. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzamida;
66. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzamida;
67. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-clorobenzamida;
68. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzamida;
69. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metilbenzamida;
70. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;
71. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-trifluorometilbenzamida;
72. Metil 4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-oxobutanoato;
73. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopropanocarboxamida;
74. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-cianobenzamida;
75. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-naftamida;
76. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
77. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-quinoxalinacarboxamida;
78. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida;
79. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-difluorobenzamida;
80. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida;
81. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-etoxibenzamida;
82. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida;
83. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilbutanamida;
84. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
85. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
86. 2-(4-clorofenoxi)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)nicotinamida;

87. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
88. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
89. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
90. 4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
91. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
92. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
93. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida;
94. Metil 4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil} benzoato;
95. Acido 4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil} benzóico;
96. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-bromobenzamida;
97. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,4-diclorobenzamida;
98. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-bromobenzamida;
99. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxibenzamida;
100. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-trifluorometilbenzamida;
101. 4-butoxi-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
102. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida;
103. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[5-(2,6-difluorobencil)-2-metoxifenil]acetamida;
104. N¹-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida;
105. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
106. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(ciclopropilcarbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
107. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tienilcarbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
108. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
109. 4-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
110. 2-[(4-acetilamino)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
111. 4-bromo-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
112. 4-bromo-N-(5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
113. N-[5-(2-bencilciclopropil)-1H-pirazol-3-il]4-bromobenzamida;

114. 4-bromo-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
115. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
116. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
117. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
118. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
119. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
120. 4-(ciclopentilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
121. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-pentanoil-1H-pirrol-2-carboxamida;
122. 4-(3-clorobenzoil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
123. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilacetil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
124. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-1H-pirrol-2-carboxamida;
125. 4-butilil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
126. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
127. 2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;
128. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]acetamida;
129. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)propanamida;
130. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4¹-(hidroximetil)[1,1¹-bifenil]-4-il]acetamida;
131. 3-terc-butil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-(2-tienilcarbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
132. N-(3-[[3-ciclopropil-1H-pirazol-3-il]amino]carbonil)-2-tienil)-2-tiofenocarboxamida;
133. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
134. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-4-fenil-3-butenamida;
135. N-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;

136. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4¹-fluoro[1,1¹-bifenil]-4-il)acetamida;
137. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;
138. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,5-dimetil-1-(2-tienilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
139. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5-fenil-3-furamida;
140. N-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}benzamida;
141. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)acetamida;
142. 5-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
143. Ácido 4¹-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}[1,1¹-bifenil]-4-carboxílico;
144. 4¹-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}[1,1¹-bifenil]-4-carboxamida;
145. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4¹-formil[1,1¹-bifenil]-4-il)acetamida;
146. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4¹-[(dimetilamino)metil][1,1¹-bifenil]-4-il}acetamida;
147. 2-amino-N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}fenil)acetamida;
148. 2-[4-aminometil]fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
149. 2-[4'-(aminometil)[1,1¹-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
150. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-(metilamino)metil}[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
151. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-pirrolidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
152. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-piperidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
153. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(4-morfolinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
154. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-(4-metil-1-piperazinil)metil}[1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
155. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

19

156. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-{[(dimetilamino)carbonil] amino} fenil)acetamida;
157. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil} acetamida;
158. 2-[4-(aminometil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
159. 2-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
160. 2-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
161. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil) fenil]acetamida;
162. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metoxifenoxi)benzamida;
163. 4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
164. 4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-nitrobenzamida;
165. 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenoxi]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
166. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenoxi)benzamida;
167. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilfenoxi)benzamida;
168. 4-(4-cianofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
169. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;
170. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-hidroxifenoxi)benzamida;
171. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;
172. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fenoxifenil)acetamida;
173. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-diyodo-4-(metoxifenoxi)benzamida;
174. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-[3-(hidroximetil)fenil]-3-butenamida;
175. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-{3-[(metilamino)metil]fenil}-3-butenamida;
176. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fenilciclopropil)acetamida;
177. 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazoil-5-)acetamida;
178. 2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-difluorociclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
179. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,2-difluoro-3-fenilciclopropil) acetamida;

180. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-4-fenil-3-isoxazolil)acetamida;
181. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)acetamida;
182. 2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-4-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
183. 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-3-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
184. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fenil-2-oxiranil)acetamida;
185. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2(4fluorofenil)ciclopropil] acetamida;
186. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)ciclopropil]acetamida;
187. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
188. 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
189. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-pirrolidinacarboxamida;
190. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-piperidinacarboxamida;
191. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-morfolinacarboxamida;
192. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-metil-1-piperazinacarboxamida;
193. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-piridinil)acetamida;
194. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-piridinil)acetamida;
195. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-piridinil)acetamida;
196. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-nitrofenil)-2-furamida;
197. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)acetamida;
198. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)acetamida;
199. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
200. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
201. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9H-fluoren-2-il)acetamida;

202. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9-metil-9H-fluoren-2-il)acetamida;
203. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxidibenzo[b,d] furan-3-il)acetamida;
204. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
205. 2-(4'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
206. 2-(4'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
207. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
208. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-butoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
209. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-pentoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
210. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il acetato;
211. 2-(4'-terc-butil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
212. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
213. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
214. 2-(3'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
215. 2-(3'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
216. 2-(4'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
217. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxi-2-naftil)acetamida;
218. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dihidroxi-2-naftil)acetamida;
219. 2-(3-amino-2-naftil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
220. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi-2-naftil)acetamida;
221. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxi-2-naftil)acetamida;
222. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi-2-naftil)acetamida;
223. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(2-furilmetil)sulfonil]-2-tiofenocarboxamida;
224. 3-amino-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-

22

-2-tiofenocarboxamida;

225. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

226. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

227. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

228. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(propilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

229. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

230. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

231. 4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida;

232. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(pirrolidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

233. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-pirrolidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

234. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-piperidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

235. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-piperidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

236. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

237. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

238. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

239. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

240. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,4-dimetilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

241. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
242. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
243. 4-(4-clorobenzoil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
244. 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
245. metil 5-(5-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil})-1H-pirrol-3-il)-5-oxopentanoato;
246. 4-acetil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
247. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,6-dimetoxibenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
248. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
249. N-(3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
250. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;
251. 4-bromo-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
252. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-4-(3-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
253. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-quinoxalinacarboxamida;
254. (1 R,2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
255. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
256. 3-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
257. 4-benzoil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
258. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida;
259. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-morfolinocarboxamida;
260. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanamida;
261. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida;
262. 2-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

263. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
264. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida;
265. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)acetamida;
266. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida;
267. 2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
268. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metilfenil)acetamida;
269. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxifenil)acetamida;
270. (2S)-2-amino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-feniletanamida;
271. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)propanamida;
272. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
273. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;
274. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)acetamida;
275. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
276. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(2S)-2-aminopropanoiloximetil]fenil}acetamida;
277. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-bromometilfenil)acetamida;
278. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)acetamida;
279. (2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida;
280. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metilfenil)acetamida;
281. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(formilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2(metoxiimino)etanamida;
282. 2-[5-(cloroacetil)-2-tienil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
283. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-(2-tienil)acetamida;
284. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
285. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;
286. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;
287. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
288. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-bromofenil)acetamida;

289. 2-ciclohexil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilacetamida;
290. (1R)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;
291. 2-cloro-N-(5-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
292. 9H-fluoren-9-il (2S)-2-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato;
293. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxi-2-difenil)acetamida;
294. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)acetamida;
295. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-bromofenil)acetamida;
296. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dihidroxi-4-pirimidinil)acetamida;
297. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-nitrofenil)acetamida;
298. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamida;
299. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
300. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-acetilamino-2-fenil)acetamida;
301. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metilimidazol-4-il)acetamida;
302. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-nitrofenil)acetamida;
303. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-bromo-2-fenil)acetamida;
304. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxi-3-metoxifenil) acetamida;
305. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-feniletanamida;
306. 1-(4-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)ciclopentano carboxamida
307. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida;
308. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
309. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenil)acetamida;
310. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidroxifenil)acetamida;
311. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)acetamida;
312. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)acetamida;
313. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-benciloxicarbonil-2-fenilacetamida;
314. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metil-1-benzotien-2-il)acetamida;

315. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-butoxifenil)acetamida
316. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida,
317. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida;
318. N-(5-ciclohexil 1-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}bencil)2-aminopentanodioato;
319. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
320. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
321. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxifenil)acetamida;
322. 2-ciclopentil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;
323. (1S)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;
324. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-2-fenilacetamida;
325. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-furil)-2-oxoacetamida;
326. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamida;
327. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-trifluorometilfenil)acetamida,
328. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida;
329. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida;
330. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-3-furanil)acetamida;
331. 2-cloro-2,2-bis(2-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
332. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida;
333. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluorofenil)acetamida;
334. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metil-2-fenilpentanamida;
335. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitrofenil)acetamida;
336. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclopentano-1-carboxamida;
337. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxifenil)acetamida;
338. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-etoxifenil)acetamida;
339. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;
340. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)acetamida;
341. 2-(5-bromo-3-piridinil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

342. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida;
343. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-5-carboxamida;
344. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-dinitrofenil)acetamida;
345. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorofenilacetamida;
346. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida;
347. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida;
348. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida;
349. 2-{2-[(cloroacetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(metoxiimino)etanamida;
350. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida;
351. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)acetamida;
352. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dihidroxifenil)acetamida;
353. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida;
354. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;
355. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida;
356. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-3-hidroxi-2-propilfenil)acetamida;
357. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
358. (2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
359. 2-{4-[(aminocarbonil)amino]fenil} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
360. 2-{4-[(2-amino-2-oxoetil)amino]fenil} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
361. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
362. 4-bromo-N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
363. 2-[2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

364. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(2-piridinilsulfanil)acetamida;
365. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(isopropilsulfanil)acetamida;
366. 2-(5-{[(4-clorofenil)sulfanil]acetil}-2-tienil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida,
367. 2-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
368. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-yodofenil)acetamida;
369. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
370. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
371. 2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
372. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
373. N-(5-ciclopropil-1H-1-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)acrilamida;
374. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
375. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di (2-tienil)-2-propenamida;
376. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida;
377. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dibromo-3-tienil)acetamida;
378. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3metilsulfonilaminofenil)acetamida;
379. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilaminofenil) acetamida;
380. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil} acetamida;
381. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil} acetamida;
382. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil} acetamida;
383. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil} acetamida;
384. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]acetamida;

385. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;
386. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)acetamida;
387. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxi-2-metilpropanamida;
388. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-clorofenoxi)propanamida;
389. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitrofenoxi)acetamida;
390. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-isopropil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
391. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;
392. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida;
393. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-6-il]acetamida;
394. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-3-il)butanamida;
395. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]hexanamida;
396. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenil-3-(4-piridinil)propenamida;
397. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)butanamida;
398. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;
399. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]butanamida;
400. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2S)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;
401. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-amino-4-fenil-1H-1,2,3-tiazol-1-il)fenil]acetamida;
402. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]pentanamida;
403. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxifenil)acetamida;
404. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(3,3-dietil-4-oxo-2-azetidini)oxi]fenil} acetamida;

405. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;
406. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-piridilsulfanil)acetamida;
407. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
408. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrazol[1,5-b]piridazin-6-ilsulfanil)acetamida;
409. 2-[1, 1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxiacetamida;
410. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-ciclohexeno-1-carboxamida;
411. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-4-carboxamida;
412. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-bromo-2,2-difenilpropanamida;
413. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,4-bis(4-metilfenil)-3-butenamida;
414. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida;
415. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2-butenamida;
416. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidro-1-naftil)butanamida;
417. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,3,6-trifluorofenil)acetamida;
418. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
419. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenil-1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
420. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxamida;
421. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinolinacarboxamida;
422. 2-anilino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
423. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
424. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
425. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
426. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
427. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
428. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

429. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-carboxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
430. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil-4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
431. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro-3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
432. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
433. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-acetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
434. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
435. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
436. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
437. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
438. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
439. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
440. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
441. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
442. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
443. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
444. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
445. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-((4'-metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
446. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
447. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

448. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
449. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
450. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
451. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
452. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
453. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
454. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
456. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
457. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
457. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-terc-butil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
458. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-acetamido[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
459. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
460. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
461. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
462. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
463. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
464. 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
465. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-naftil)fenil]acetamida;
466. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-naftil)fenil]acetamida;
467. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-furil)fenil]acetamida;
468. 2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

469. 2-[4-(5-cloro-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
470. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-tienil)fenil]acetamida;
471. 2-[4-(1-benzofuran-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
472. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamida;
473. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-({ [5-(dimetilamino)-1-naftil]sulfonil} amino)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
474. 2-[4-(1-benzotien-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
475. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;
476. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;
477. Acido 5-(4-[12-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-2-furóico;
478. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
479. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
480. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-furil)fenil] acetamida;
481. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-3-tienil)fenil]acetamida;
482. Acido [5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il]acético;
483. 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)triptofan;
484. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil] acetamida;
485. 1-acetil-5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il acetato;
486. 2-[4-(2-amino-4-hidroxi-6-metil-5-pirimidinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
487. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-pirimidinil)fenil]acetamida;
488. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida;
489. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-nitro-2-piridinil)fenil]acetamida;
490. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil] acetamida;
491. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-piridinil)fenil] acetamida;
492. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-quinolinil)fenil]acetamida;
493. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-isoquinolinil)fenil]acetamida;

494. Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)nicotínico;
495. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-5-pirimidinil)fenil]acetamida;
496. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-piridinil)fenil]acetamida;
497. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]acetamida;
498. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(9H-purin-6-il)fenil]acetamida;
499. 2-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
500. 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-1H-indol-3-il acetato;
501. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)fenil]acetamida;
502. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-cloro-3-tienil)fenil]acetamida;
503. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
504. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-imidazol-5-il)fenil] acetamida;
505. 2-[4-(6-amino-5-nitro-3-piridinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
506. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-piridinil)fenil]acetamida;
507. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
508. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
509. Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-2-tiofeno;
510. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]acetamida;
511. Acido 6-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-2-piridinacarboxílico;
512. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dicloro-5-pirimidinil)fenil]acetamida;
513. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-metil-3-tienil)fenil]acetamida;
514. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-2-furil)fenil]acetamida;

35

515. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)fenil]acetamida;
516. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-quinolinil)fenil]acetamida;
517. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
518. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
519. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-indol-7-il)fenil]acetamida;
520. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenil]acetamida;
521. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-9H-purin-6-il)fenil]acetamida;
522. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]acetamida;
523. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-fluoro-3-piridinil)fenil]acetamida;
524. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(etilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
525. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
526. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
527. Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-3-il)-2-propenóico;
528. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-trifluorometil][1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
529. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
530. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2'-(metilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
531. Acido 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;
532. Acido 3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il)propanóico;
533. 2-[4'-(benciloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

534. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
535. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-isopropil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
536. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-furil)fenil]acetamida;
537. Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il)-2-propenóico;
538. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(E)-2-nitroetenil][1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
539. 2-(4'-clorol 1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
540. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
541. 2-(4'-fenil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
542. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fenoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
543. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
544. 2-(3°Cloro 1,1'-bifenil 1-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
545. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
546. terc-butil 2-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-1H-pirrol-carboxilato;
547. 2-(3'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
548. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-di benzo[b,d]furan-4-ilfenil)acetamida;

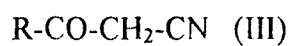
Los compuestos de fórmula (I), y las sales resultantes, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante un proceso que comprende:

(a) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)



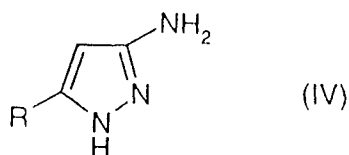
donde R es como se definió arriba y R_2 es un grupo alquil, con acetonitrilo en presencia de un agente básico, para obtener un compuesto representado por la fórmula (III):

37



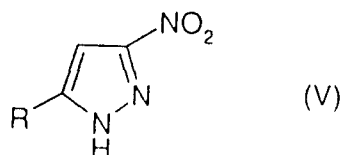
donde R es como se definió arriba;

(b) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con hidrato de hidrazina para obtener un compuesto representado por la fórmula (IV):



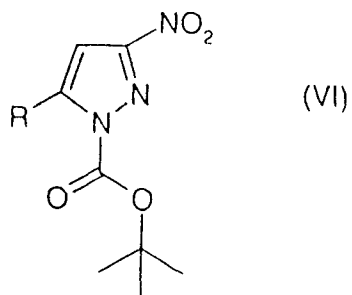
donde R es como se definió arriba;

(c) oxidar un compuesto representado por fórmula (IV) para obtener un compuesto representado por la fórmula (V):



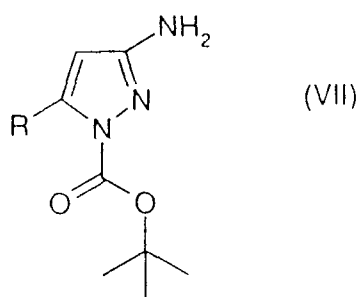
donde R es como se definió arriba;

(d) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V) con anhídrido terc-butoxicarbonil (Boc_2O) para obtener un compuesto representado por la fórmula (VI):



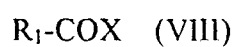
donde R es como se definió arriba;

(e) reducir un compuesto representado por la fórmula (VI) para obtener un compuesto representado por la fórmula (VII)

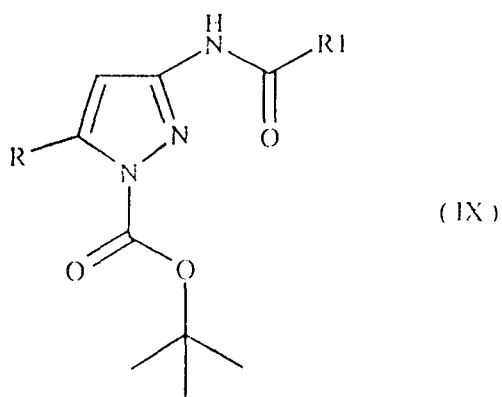


donde R es como se definió arriba;

(f) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VII) con un compuesto representado por la fórmula (VIII)



donde X es hidroxilo o un grupo saliente apropiado y R_1 es como se definió arriba, para obtener un compuesto representado por la fórmula (IX)



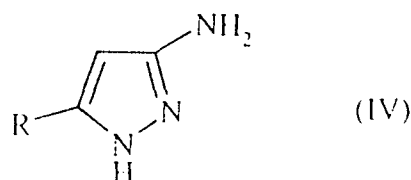
donde R y R_1 son como se definió arriba; y

(g) hidrolizar un compuesto representado por la fórmula (IX) en un medio ácido para obtener un compuesto de fórmula (I), donde R y R₁ son como se definió arriba;

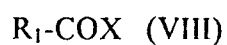
y, si se desea, convertir un derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I) en otro derivado representado por la fórmula (I), y / o en una sal resultante del mismo.

Alternativamente, los compuestos representado por la fórmula (I) y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por un proceso que comprende:

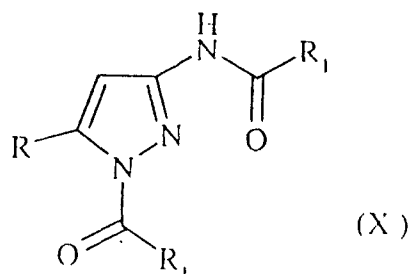
(a) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



con un compuesto representado por la fórmula (VIII):



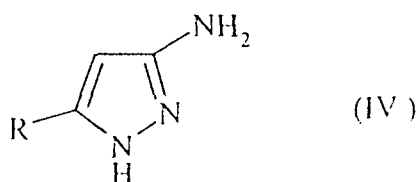
donde R y R₁ son como se definió y X es hidroxilo o un grupo saliente apropiado tal como cloro o bromo, para obtener un compuesto representado por la fórmula (X):



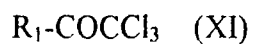
donde R y R₁ son como se definió arriba; y

(b) hidrolizar selectivamente un compuesto de fórmula (X) en un medio básico, para obtener un compuesto representado por la fórmula (I)

Alternativamente, los compuestos representado por la fórmula (I) y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse al reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):

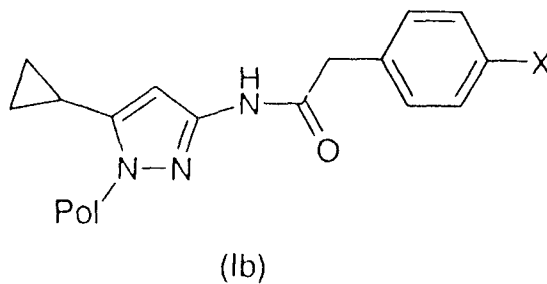
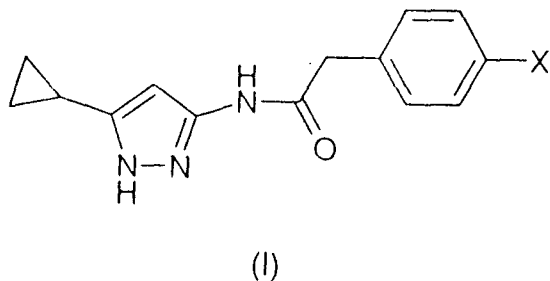


con un compuesto representado por la fórmula (XI):

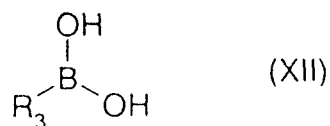


en donde R y R_1 son como se definió arriba.

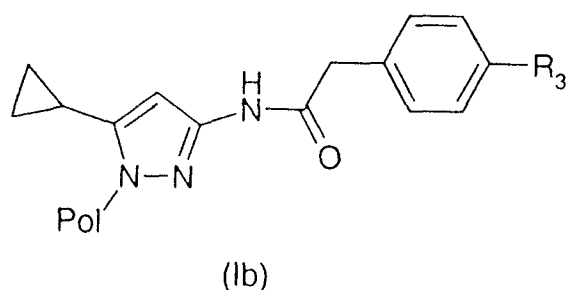
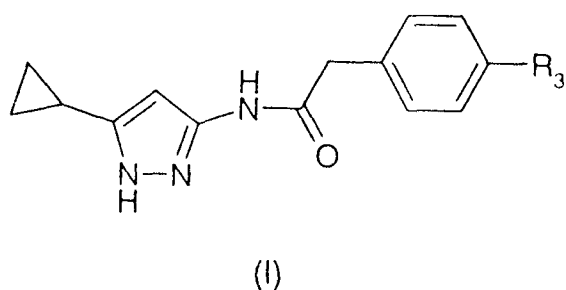
Alternativamente, los compuestos representado por la fórmula (I) y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse al reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es un grupo 4-halógeno-fenilacetil, o una forma polimero soportada del mismo (Ib)



en donde X es un átomo halógeno tal como bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (XII)



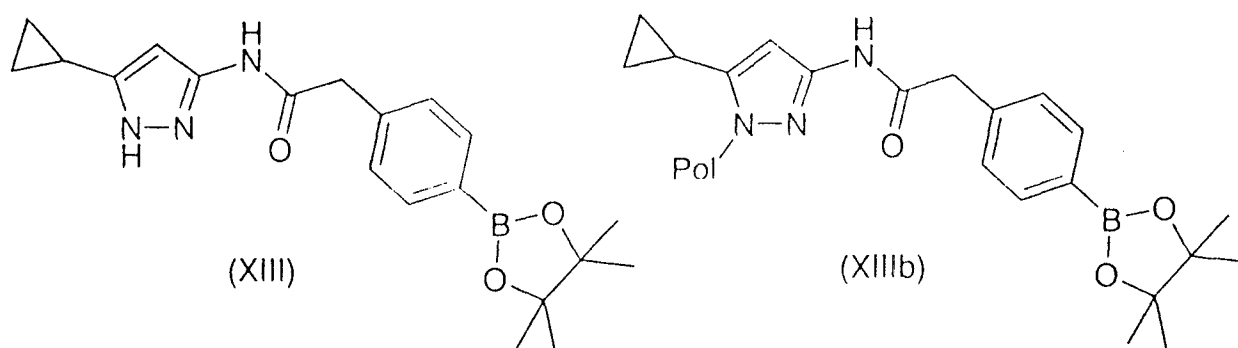
donde R_3 es un grupo aril, bajo las bien conocidas condiciones de Susuki, para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R_3 es aril, o una forma polímero soportada del mismo (Ib)



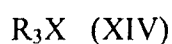
y, en el caso de un compuesto polímero soportado (Ib), hidrolizándolo por tratamiento ácido para obtener un compuesto de fórmula (I).

Alternativamente, los compuestos representado por la fórmula (I) y las sales resultantes farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por un proceso que comprende:

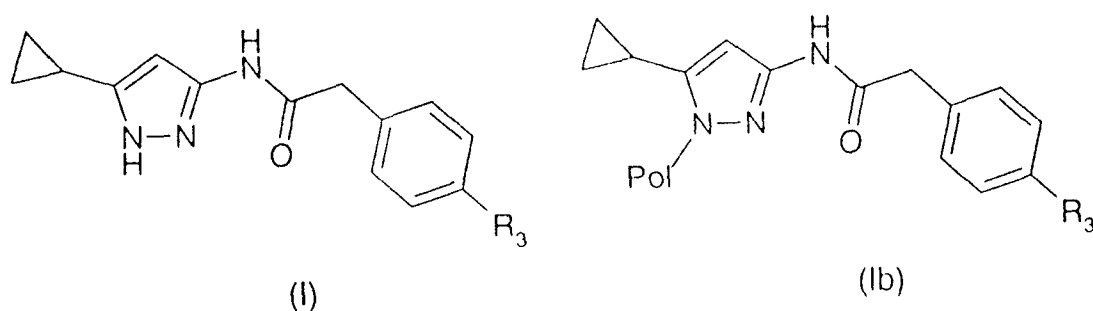
a) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es un grupo 4-halogeno-fenilacetil, o una forma polímero soportada del mismo (Ib) con un ester pinacol de un compuesto diboro, para obtener un compuesto de fórmula (XIII) o una forma polímero soportada del mismo (XIIIb)



b) reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una forma polímero soportada del mismo (XIIIb) con un compuesto de fórmula (XIV)



donde R_3 es aril y X es bromo o yodo, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R_3 es aril o una forma polímero soportada del mismo (Ib)



c) y, en el caso de un compuesto polímero soportada del mismo (Ib), hidrolizándolo por tratamiento ácido para obtener un compuesto de fórmula (I)

Como puede apreciarse fácilmente, si los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos arriba, se obtienen como una mezcla de isómeros, su separación en isómeros simples de la fórmula (I), de acuerdo a las técnicas convencionales, está dentro del alcance de la presente invención.

De igual manera, la conversión a los compuestos libres (I) de las sales resultantes correspondientes, de acuerdo con procedimientos bien conocidos, está también dentro del alcance de la invención.

La reacción de un compuesto de fórmula (II) para producir un compuesto de fórmula (III) puede llevarse a cabo con acetonitrilo y una base tal como hidruro de sodio en un solvente adecuado tal como dietileter, tetrahidrofuran, dioxano a una temperatura que varíe entre la temperatura ambiente y 120°C.

La reacción entre un compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IV) es llevada a cabo con hidrato de hidrazina, en un solvente tal como metanol o etanol a una temperatura que varíe entre temperatura ambiente y 80°C.

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) para producir un compuesto de fórmula (V) es lograda con oxone® (peroximonosulfato de potasio) u otro agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno en un solvente adecuado tal como una mezcla de agua-acetona a una temperatura que varíe entre 0°C y temperatura ambiente.

La reacción de un compuesto de compuesto de fórmula (V) para producir un compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo con anhídrido terc-butoxicarbonil en un solvente adecuado tal como mezclas de cloruro de metileno-agua a temperatura ambiente.

La reacción de un compuesto de fórmula (VI) para producir un compuesto de fórmula (VII) puede llevarse a cabo directamente con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, en un solvente adecuado tal como metanol o etanol a temperatura ambiente.

La reacción entre un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) donde X es un grupo hidroxilo puede llevarse a cabo en presencia de un agente ensamblador tal como por ejemplo, esto es.,

1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en un solvente adecuado tal como por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofuran, eter dietil, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura que varíe entre aproximadamente -10°C a reflujo por un tiempo adecuado, p.e., entre aproximadamente 30 min. y aproximadamente 96 horas. La reacción entre un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) puede también llevarse a cabo usando un agente ensamblador de un polímero sostenido tal como poliestireno sostenido diciclohexilcarbodiimida en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofuran a temperatura ambiente por a tiempo que varía entre 12 y 96 horas.

La reacción entre un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) puede también llevarse a cabo, por ejemplo, por método anhídrido mezclado, empleando un cloroformato de alquilo tal como etil, iso-butil, o isopropil cloroformato, en presencia de una base terciaria, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofuran, acetonitrilo, dietil eter, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varíe entre aproximadamente -30°C y temperatura ambiente.

La reacción de un compuesto de fórmula (IX) para producir un compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido fórmico, en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno a una temperatura que varíe entre 10°C a temperatura ambiente.

La reacción entre un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VIII) en donde X es un grupo saliente apropiado puede llevarse a cabo en presencia de una base terciaria, tal como, trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-

diisopropiletilamina o piridina, en un solvente adecuado tal como tolueno, diclorometano, cloroformo, dietileter, tetrahidrofuran, acetonitrilo, dioxano o N,N- dimetilformamida, a una temperatura que varíe entre aproximadamente 10° C a reflujo. La reacción entre un compuesto de fórmula (IV) y un compuesto de fórmula (VIII) puede también llevarse a cabo en presencia de una base terciaria de un polímero sostenido tal como poliestireno soportado por N-metilmorfolina en un solvente adecuado, por ejemplo tolueno, diclorometano, cloroformo, dietileter, tetrahidrofuran, acetonitrilo, dioxano, o N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente.

La reacción de un compuesto de fórmula (X) para producir un compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como mezcla de metanol o etanol y agua a temperatura ambiente. La reacción de un compuesto de fórmula (X) para producir compuesto de fórmula (I) puede también llevarse a cabo empleando una trisamina de poliestireno sostenido como agente básico.

La reacción entre un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (XI) para obtener un compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, N,N- diisopropiletilamina, N-metilmorfolina en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida a una temperatura que varíe entre temperatura ambiente y reflujo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es 4-halógeno-fenilacetil y un compuesto de fórmula (XII) para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es 4-aril-fenilacetil puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como CsF, Na₂CO₃, K₂CO₃ y un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂/PPh₃ en una mezcla adecuado de un solvente tal como dimetoxietano y metanol, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, a una temperatura que varíe entre temperatura ambiente y reflujo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es 4-halógeno-fenilacetil con un ester pinacol de un compuesto diboro para obtener un compuesto de fórmula (XIII) puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como acetato de potasio, trietilamina y un catalizador tal como $PdCl_2$ (difenilfosfinoferroceno), $PdCl_2(PPh_3)_2$ en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, dioxano, dimetilsulfóxido, dimetoxietano, acetonitrilo a una temperatura que varíe entre temperatura ambiente y reflujo.

La reacción entre un compuesto de fórmula (XIII) y un compuesto de fórmula (XIV) puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ y K_3PO_4 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 en un solvente adecuado tal como dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano.

Los compuestos de la fórmula (I) y los intermedios para prepararlos como formas polímero soportadas, pueden prepararse fácilmente de acuerdo con técnicas convencionales conocidas en el arte; ver, por ejemplo, *Tetrahedron Letters* 38 (15), 2629-2632 (1997).

De igual manera, la conversión de estas formas polímero soportadas en los compuestos libres es llevada a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales por hidrólisis ácida.

También, la conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos. La salificación opcional de un compuesto de la fórmula (I) o la conversión de una sal en el compuesto libre así como también la separación de una mezcla de isómeros en los isómeros simples puede llevarse a cabo por métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula (II), (VIII) en donde X es hidroxilo o grupo saliente como es definido arriba, (XI), (XII) y (XIV) son conocidos o pueden obtenerse de acuerdo con técnicas convencionales.

Cuando se preparan los compuestos de fórmula (I), los grupos funcionales opcionales dentro de los materiales de inicio o los intermedios resultante, que podrían producir reacciones colaterales indeseables, son preferiblemente protegidos de acuerdo con técnicas convencionales. Similarmente, la conversión de estos compuestos protegidos en los compuestos libres desprotegidos puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

Farmacología

Los compuestos de la fórmula (I) son activos como inhibidores de cdk/ciclina dado que dieron resultados positivos cuando se probaron de acuerdo con el procedimiento siguiente.

La actividad inhibidora de los inhibidores putativos de cdk/ciclina y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó a través de un método de ensayo basado en el uso de la placa MultiScreen-PH de 96 pozos (Millipore), en la cual se colocó papel de filtro fosfocelulosa en el fondo de cada pozo permitiendo aglutinación del sustrato cargado positivamente después de un paso de lavado y filtración.

Cuando se transfirió una parte fosfato marcada con radioactividad por la ser/treo quinasa a la histona restringida por el filtro, se midió la luz emitida en un contador de sintilación.

El ensayo de la inhibición de actividad de la cdk2/Ciclina A se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo:

Reacción quinasa: 1.5 μ M sustrato histona H1, 25 μ M ATP (0.5 uCi P33g-ATP), 100 ng complejo Ciclina A/cdk2, 10 μ M inhibidor en un volumen final de 100 μ l tampón (TRIS HCl 10 mM pH 7.5. MgCl₂ 10 mM, DTT 7.5 mM) se agregaron a cada uno de los pozos de la placa de 96 pozos en U. Después de 10

min de incubación a 37°C, la reacción fue detenida mediante 20 μ l EDTA 120 mM.

Captura: 100 μ l se transfirieron desde cada pozo de la placa MultiScreen, para permitir el filtrado por fosfocelulosa del sustrato aglutinado. Las placas se lavaron luego 3 veces con 150 μ l/pozo PBS libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se filtraron por el sistema de filtración del MultiScreen.

Detecciones: Los filtros se dejaron secar a 37°C, luego se agregaron 100 μ l/pozo cintilantes y se detectó histona H1 marcada ^{33}P mediante un contador de radiactividad en el instrumento Top-Count.

Resultados: los datos se analizaron y se expresaron como % de inhibición referido a la actividad total de la enzima (=100%).

Todos los compuestos que mostraron inhibición > 50 % se analizaron posteriormente con el propósito de estudiar y definir el perfil cinético del inhibidor via cálculo K_i .

El protocolo usado fue el mismo que se describe arriba, excepto por las concentraciones de ATP y los sustratos. Tanto el concentrado de ATP como el sustrato de histona H1 fueron variados: 4, 8, 12, 24, 48 μM para ATP (que contenía ^{33}P -ATP proporcionalmente diluidos) y 0.4, 0.8, 1.2, 2.4, 4.8 μM para la histona se usaron en ausencia y en presencia de dos concentraciones de inhibidor diferentes, adecuadamente escogidas.

Los datos experimentales se analizaron con el programa de computador "SigmaPlot" para la determinación de K_i , empleando un sistema de ecuaciones birectantes aleatorio:

$$V = \frac{V_{\max} (A) (B)}{K_A + K_B + aK_A K_B}$$

Donde A = ATP y B = histona H1

Además, la actividad inhibidora de los inhibidores cdk/ciclina y la potencia de los compuestos seleccionados se determinó empleando un método de ensayo basado en el uso de una placa de ensayo de 96 pozos SPA (Ensayo de Sintilación por Proximidad). El ensayo se basó en la habilidad de las perlas de estreptavidina cubiertas de SPA para capturar un péptido biotinilado derivado de un punto de fosforilación de la histona.

El ensayo de inhibición de actividad cdk5/p25 se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo;

Reacción quinasas: 1.0 μ M substrato de péptido biotinilado de histona, 0.25 μ Ci P33g-ATP, 4 nM complejo cdk2/p25, 0-100 μ M] inhibidor en un volumen final sw 100 μ l tampón (Hepes 20 nM pH 7.5, MgCl₂, 15 nM, 1nM DTT) se agregaron a cada pozo de una placa de 96 pozos con el fondo en U. Después de 20 min de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo por adición de 500 μ g de oerlas de SPA en salina tamponada con fosfato que contenía 0.1% Triton X-100. 50 M ATP y 5 mM EDTA. Las perlas se dejaron asentar, y la radioactividad incorporada en el péptido marcado 33P se detectó en un contador de sintilación Top Count.

Resultados: Los datos se analizaron y se expresaron como % de Inhibición según la fórmula:

$$100 \times (1 - (\text{Desconocido} - \text{Bkgd}) / (\text{Enz. Control} - \text{Bkgd}))$$

Los valores IC50 se calcularon usando una variación de la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$Y = 100 / [1 + 10^{((\log EC50 - X) * pendiente)}]$$

Donde X = log(uM) y Y = % de inhibición

Los compuestos de fórmula (I) son por lo tanto útiles para restringir la proliferación no regulada de células tumorales, en la terapia y el tratamiento de various tumores tal como, por ejemplo, carcinomas, p.e., carcinoma mamario, carcinoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma de colon, tumores endometriales de ovarios, sarcomas, p.e., sarcomas de tejidos blandos y de hueso, y las malignidades hematológicas tal como, p.e., leucemias.

Además, los compuestos de fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de otros desórdenes proliferativos celulares tales como psoriasis, proliferación celular de vasos lisos asociada con aterosclerosis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas, y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien sea como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o regimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferon, agentes inhibidores de ciclooxigenasa (p.e. inhibidores COX-2), inhibidores de metalomatrízproteasa, inhibidores de telomerasa, inhibidores de quinasa tirosina, agentes receptores de factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti- EGFR, agentes anti-angiogenesis, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de patrones de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdks, agentes aglutinantes de

tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, y similares.

Como ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos tales como, por ejemplo, taxano, derivados del taxano, taxanos encapsulados, CPT-11, derivados de camptotecina, glicósidos de antraciclinas, p.e., doxorubicina, idarubicina, epirubicina, etoposida, navelbina, vinblastina, carboplatina, cisplatina, estramustina, celecoxib, Sugén SU-5416, Sugén SU-6668, Herceptin, y similares, opcionalmente dentro de formulaciones liposómicas de los mismos.

Si se formula como una dosis fija, tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito a continuación y el otro agente farmacéutico activo dentro del rango de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse secuencialmente con agentes anticancerosos conocidos cuando una combinación de formulaciones sea apropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p.e., a humanos, pueden administrarse por las rutas usuales y los niveles de dosificación dependen de la edad, peso, condiciones del paciente y la ruta de administración.

Por ejemplo, una dosificación adecuada para administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar entre aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces diariamente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación, p.e., oralmente, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas por azúcar o por una película, soluciones o suspensiones líquidas;

rectalmente en forma de supositorios, parenteralmente, p.e., intramuscularmente, o por inyección o infusión intravenosa y / o intratecal y / o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal resultante farmacéuticamente aceptable en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención son preparadas usualmente siguiendo métodos convencionales y son administradas en una forma farmacéuticamente adecuada.

Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, e.g., lactosa, sacarosa dextrosa, sucrosa, celulosa, almidón de maiz, almidón de papa; lubricantes, p.e., sílica, talco, ácido steárico, estearato de magnesio o de calcio, y / o polietilen glicoles; agentes aglutinantes, p.e., almidones, goma arábica, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p.e., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias farmacológicamente inactivas y no tóxicas empleadas en la formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser manufacturadas de maneras conocidas, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, granulación, tableteado, recubrimiento de azúcar, o recubrimiento con película. Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p.e., jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinilo.

Las suspensiones o soluciones por inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p.e., agua esteril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.e., propilen glicol, y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener como portador, por ejemplo, agua esteril o preferiblemente estos pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas, acuosas y esteriles, o pueden contener un portador como propilen glicol.

Los supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un portador farmacéuticamente aceptable, p.e., manteca de cacao, polietilen glicol, un ester de ácido graso polioxietilen sorbitan surfactante o lecitina.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difenil acetamida

A una solución de 45.6 mg (0.215 mmol) de ácido difenilacético en 3 ml de diclorometano a 0°C, se agregaron 41.2 mg (0.215 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Después de una hora a la misma temperatura bajo agitación, se agregaron 40 mg (0.179 mmol) de terc-butil-3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas, luego se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el cual se evaporó hasta que se secó, para producir, después de cromatografía de columna (hexano-etilacetato), 60 mg (80% de rendimiento) de N-(5-ciclopropil-1-terbutoxicarbonil-pirazol-3-il)-2,2-difenil acetamida. Este intermedio se sometió a hidrólisis con 5 ml de ácido trifluoroacético al 10% v/v en diclorometano durante 1 hora. El solvente luego se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió con diclorometano y se lavó con una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para producir 42 mg (92% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 0.62 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 0.88 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 1.81 (dddd, 1H, J=5.2, 5.2, 8.4, 8.4, ciclopropil CH); 5.17 (s, 1H, CHPh₂), 6.17 (s, 1H, pirazol CH); 7.30 (m, 10H, fenil CH); 10.6 (s, 1H, NH amidica); 12.04 (s, 1H, pirazol NH).

ESI (+) EM: m/z 318 100, MH⁺;

p.f. 218-220 °C

De manera similar se prepararon los siguientes productos comenzando con el correspondiente ácido carboxílico:

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5-fenil-3-furamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.6-7.3 (m, 5H, Ph), 6.24 (s, 1H, CH-pirazol), 2.6 (s, 3H, CH₃); 1.83 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 308 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2,5-dimetil- 1-(2-tienilmetil)- 1 H-pirrol-3-carboxamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.41 (dd, J=5-1.2 Hz, 5H, SCH), 6.48 (s, 1H, CH-pirrol), 6.09 (s, 1 H, CH-pirazol); 1.83 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 341 100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-5-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.41 (dd, J=5-1.2 Hz, 5H, SCH), 6.48 (s, 1H, CH-pirrol), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 1.83 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 312 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-oxo-4-fenil-3-butenamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.8 (m, 3H, CH-o-Ph + CH-4), 6.48 (s, 4H, CH-m,p-Ph + CH-3), 6.25 (s, 1H, CH-pirazol); 1.85 (m, 1H, ciclopropil-CH):

ESI (+) EM: m/z 282 (100, MH⁺);

2-amino-N-(4- {2-[(N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-amino]-2-oxoetil} fenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.36 (s, 1H, NHCO), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2H, CH-o-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol); 3.49 (s, 2H, COCH₂NH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 314 (100, MH⁺);

2-[4-(aminometil)fenil]-N-(3-ciclopropil- 1 H-pirazol-5-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.36 (s, 1H, NHCO), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 4H, Ph), 6.08 (s 1H, CH-pirazol); 3.48 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 271 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil- 1 H-pirazol-5-il)-2-[4-(2-oxo- 1 -pirrolidinil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.37 (s, 1H, NHCO), 7.55 (dd, J=9.2-2.5 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1 H, CH-pirazol); 3.52 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1 H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 325 (100, MH⁺);

4-{2-[(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil }benzamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.45 (s, 1H, NHCO), 7.77 (dd, J=6.5-1.8 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol); 3.61 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH)

ESI (+) EM: m/z 285 (100, MH⁺);

2-[4-(acetilamino)fenil]-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.46 (d, J=8.5 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol); 3.48 (s, 2H, COCH₂) 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 299 (100, MH⁺);

N-{ 2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.9-7.4 (m, 5H, Ph), 6.12 (s, 1 H, CH-pirazol); 3.99 (d, J=6 Hz, 2H, COCH₂), 1.80 (m, 1 H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 285 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.10 (s, 1H, CH-pirazol); 3.73 (s, 2H, COCH₂), 1.80(m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 292 (100, MH⁺);

5-cloro-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol -3-il)-2-tiofenocarboxamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.91 (d, J=4 Hz, 1H, CHCCl), 6.20(s, 1H, CH-pirazol); 1.85 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 268 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-[4-(1 -pirrolidinil)fenil]acetamida,

1 H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.44 (d, J=6.5 2H, CH-m-Ph), 6.07 (s, 1 H, CH-pirazol); 3.37 (s, 2H, COCH₃), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 311 (100, MH⁺);

(2S)-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida

1 H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.11 (s, 1 H, CH-pirazol); 3.89 (q, J=6 Hz, 1H, COCH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH)

ESI (+) EM: m/z 336 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil- 1 H-pirazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida

p.f. 118-120°C;

N-(3-ciclopropil- 1 H-pirazol-5-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida

p.f. 183-185°C;

2-[5-(benciloxi)- 1 H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil -1H-pirazol -3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-2-metil- 1 H-indol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(5-hidroxi- 1 H-indol-3-il)acetamida;

2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil- 1 H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3- il)acetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxifenil)acetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(4-bromometilfenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-[2-(formilamino)- 1,3-tiazol-4-il]-2-(metoxiimino)etanamida;
2-[5-(cloroacetil)-2-tienil]-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-metil- 1 H-indol-3-il)acetamida;
2-cloro-N-(5-{2-[(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)amino] -2-oxoetil }-1,3 -tiazol-2-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxi-2-difenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dihidroxi-4-pirimidinil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-acetilamino-2-fenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(1 -metilimidazol-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-bromo-2-fenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxi-3-metoxifenil)acetamida;
(2S)-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-feniletanamida;
1-(4-clorofenil)-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)ciclopentanocarboxamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(1 H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidroxifenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-benciloxycarbonil-2-fenilacetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3-metil-1-benzotien-2-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida;
5-ciclohexil- 1-(4-{2-[(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil } bencil)2- aminopentanodioato;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxifenil)acetamida;
2-cyclopentil-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;
N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2-furil)-2-oxoacetamida;

N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-3-furanil)acetamida;
 2-cloro-2,2-bis(2-clorofenil)-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida;
 2-(5-bromo-3-piridinil)-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-5-carboxamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2,4-dinitrofenil)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida;
 2-{(2-[(cloroacetil)amino]- 1,3-tiazol-5-il) -N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(metoxil mino)etanamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)- 1 -fenilciclopropanocarboxamida;
 N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dihidroxifenil)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol -4-il] acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-3-hidroxi-2-propilfenil)acetamida;
 (2R)-N-(3-ciclopropil- 1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
 2-{4-[(aminocarbonil)amino]fenyil}-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 2-{4-[(2-amino-2-oxoetil)amino]fenil}-N-(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)-2-(5-metil-2-fenil- 1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 4-bromo-N-(4-{2-[(5-ciclopropil- 1 H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil }-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
 2-[2-(4-clorofenil)-4-hidroxi- 1,3-tiazol-5-il]-N-(5-ciclopropil- 1H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(4-{2-[(5-ciclopropil. 1- 1 H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(2-piridinilsulfanil)acetamida;

N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(isopropilsulfanil)acetamida;
2-(5-{[(4-clorofenil)sulfanil]acetil}-2-tienil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
2-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-yodofenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-napbtíl)acrilamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di(2-tienil)-2-propenamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-di bromo-3-tienil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilaminofenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil}acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[1-(-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil}acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxi-2-metilpropanamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-chlorofenoxi)propanamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitrofenoxi)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-isopropil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metyt-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-6-il]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-3-il)butanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]hexanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenil-3-(4-piridinil)propenamida;

2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)butanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]butanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2S)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-amino-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]pentanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxifenil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(3,3-dietil-4-oxo-2-azetidil)oxilfenil]}acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-piridilsulfanil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilsulfanil)acetamida;

2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxiacetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-ciclohexeno-1-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-4-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-bromo-2,2-difenilpropanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,4-bis(4-metilfenil)-3-butenamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2-butenamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidro-1-naftil)butanamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)- 1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenil-1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro-4-quinotinecarboxamida;
2-anilino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

Ejemplo 2

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-acetamida

Para una solución de 96.8 mg (0.537 mmol) de ácido 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-acético en 3 ml de diclorometano, se agregaron 360 mg (0.720 mmol) de poliestireno soportado por dicitclohexilcarbodimida (carga = 2 mmol/g) y 40 mg (0.179 mmol) de terc-butil-3- amino-5-ciclopropil-1H-pirazol-1- carboxilato. La mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente por 96 horas y después de ese tiempo se filtró, se lavó varias veces con diclorometano y se evaporó hasta que se secó. El residuo se redisolvió con 3 ml de ácido trifluoroacético al 10 % V/V en diclorometano y se mantuvo a temperatura ambiente durante una hora. El solvente luego se evaporó, el residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se evaporó hasta que se secó para producir, después de trituración con dietileter, 32 mg (63% de rendimiento) del compuesto del título.

ESI (+) EM: m/z 286 (100, MH⁺).

p.f. 74-176 °C

64

Análogamente, se prepararon los siguientes productos:

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.1-6.9 (m, 3H, Ph), 6.09 (s, 1H, CH- pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH); pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 278 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-difluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.0 (m, 3H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH- pirazol) 3.62 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 278 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil -1H-pirazol-3-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.55 (s, 1H, NHCO), 7.3-7.1 (m, 3H, Ph), 6.05 (s, 1H, CH- pirazol), 3.80 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 294 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.54 (s, 1H, NHCO), 7.54 (dd, J=6.5-2 Hz, 2H, CH-o-Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.70 (s, 2H, COCH₂) 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 320 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.56 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.83 (s 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 378 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.2-7.0 (m, 3H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 3.65 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 278 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.56 (s, 1H, NHCO), 7.78 (d, J=8 Hz, 1H, CH-o-Ph), 6.01 (s, 1H, CH-pirazol), 4.14 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 355 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.52 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.0 (m, 3H, Ph), 6.06 (s, 1H, CH-pirazol), 3.68 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 278 (100, MH⁺);

66

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.45 (s, 1H, NHCO), 7.3-7.1 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.64 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 260 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-trifluorometilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.45 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.1 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.64 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.3-7.0 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.58 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 260 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-bromofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.2 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.56 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 320 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;

67

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.51 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.68 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.54 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.3 (m, 3H, Ph), 6.04 (s, 1H, CH-pirazol), 3.96 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.43 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.57 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 278 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.35 (s, 1H, NHCO), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 2H, CH-o-Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.78 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 302 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metilfenil)acetamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.38 (s, 1H, NHCO), 7.2-7.0 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.50 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 256 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.37 (s, 1H, NHCO), 7.2-7.0 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 256 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-nitrofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.45 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.54 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 303 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-etoxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.35 (s, 1H, NHCO), 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.96 (q, J=7 Hz, 2H, OCH₂), 3.45 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 286 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.31 (s, 1H, NHCO), 6.78 (s, 2H, Ph), 6.05 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 284 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.2 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 326 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitrofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 8.0-7.5 (m, 4H, Ph), 6.01 (s, 1H, CH-pirazol), 4.03 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 287 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida;

70

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.36 (s, 1H, NHCO), 6.60 (s, 2H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 332 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.22 (s, 1H, NHCO), 7.2-6.8 (m, 4H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH- pirazol), 3.54 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 272 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-butoxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.35 (s, 1H, NHCO), 7.17 (dd, J=7-2 Hz, 2H, CH-o-Ph) 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.45 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 314 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.63 (s, 1H, NHCO), 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.80 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 332 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.40 (s, 1H, NHCO), 7.20 (m, 4H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.50 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

71

ESI (+) EM: m/z 288 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-bromofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.44 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.2 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.76 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 320 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.55 (s, 1H, NHCO), 8.0-7.8 (m, 3H, Ph), 6.05 (s, 1H, CH-pirazol), 3.98 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 378 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-nitrofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.56 (s, 1H, NHCO), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.74 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 287 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.4 (m, 3H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.75 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

12

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.33 (s, 1H, NHCO), 7.04 (s, 2H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 3.40 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 370 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,3,6-trifluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.58 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.1 (m, 2H, Ph), 6.06 (s, 1H, CH- pirazol), 3.74 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 296 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metilsulfonilaminofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.39 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 3.58 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 350 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.43 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.0 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

~~75~~

ESI (+) EM: m/z 260 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.35 (s, 1H, NHCO), 7.2-7.0 (m, 3H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH- pirazol), 3.48 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 282 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.41 (s, 1H, NHCO), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 4.37 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 315 (100, MH+);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil}acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.37 (s, 1H, NHCO), 6.07 (s, 1H, CH- pirazol), 4.64 (s, 2H, COCH₂O), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 369 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.45 (s, 1H, NHCO), 6.11 (s, 1H, CH- pirazol), 3.82 (q, J=7 Hz, 1H, NHCOCH), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 350 (100, MH+);

/4

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-(2-tienil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.85 (s, 1H, NHCO), 6.25 (s, 1H, CH-pirazol), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 262 (100, MH⁺);

1-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)propanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.51 (s, 1H, NHCO), 6.11 (s, 1H, CH-pirazol), 3.98 (q, J=7 Hz, 1H, NHCOCH), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 301 (100, MH⁺);

2-ciclohexil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilacetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.36 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.1 (m, 5H, Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.15 (m, 1H, NHCOCH), 1.80 (m, 1H, ciclopropil-CH)

ESI (+) EM: m/z 324 (100, MH⁺);

(2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.23 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 4.83 (s, 1H, NHCOCHPh), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 272 (100, MH⁺);

75

(2S)-2-amino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-feniletanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.95 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.4 (m, 5H, Ph), 6.15 (s, 1H, CH-pirazol), 4.99 (m, 1H, NHCOCH), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 257 (100, MH⁺);

(2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.18 (s, 1H, NHCO), 6.14 (s, 1H, CH-pirazol), 4.1-3.9 (m, 1H, NHCOCH), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 219 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.37 (s, 1H, NHCO), 6.12 (s, 1H, CH-pirazol), 4.80 (s, 2H, NH COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 226 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.30 (s, 1H, NHCO), 7.26 (m, 2H, CH-m-Ph), 6.13 (s, 1H CH-pirazol), 4.64 (s, 2H, NH COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH),

ESI (+) EM: m/z 258 (100, MH⁺);

(2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.23 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 4.83 (s, 1H, NHCOCHPh), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 272 (100, MH⁺);

(2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.30 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.4 (m, 5H, Ph), 6.14 (s, 1H, CH- pirazol), 1.83 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 340 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclopentano-1-carboxamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.32 (s, 1H, NHCO), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.20 (m, 1H, ciclopentil-CH), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 310 (100, MH⁺);

9H-fluoren-9-il (2S)-2-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}-2,5-dihidro-1H-pirrol-1- carboxilato

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, isómeros sin/anti) ppm 10.67/10.45 (2s, 1H, NHCO), 6.20/6.05 (2s, 1H, CH-pirazol), 4.4-4.0 (m, 3H, COOCH₂CH);

ESI (+) EM: m/z 441 (100, MH⁺);

(1R)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.67 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 5.94 (s, 1H, COCHPh);

ESI (+) EM: m/z 300 (100, MH⁺)

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-[(2S)-2-aminopropanoiloimetil]fenil} acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.44 (s, 1H, NHCO), 7.30 (m, 4H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH- pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.80 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 343 (100, MH⁺);

(1S)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.67 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.3 (m, 5H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH- pirazol), 5.94 (s, 1H, COCHPh); 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 300 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-2-fenilacetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.67 (s, 1H, NHCO), 7.3-7.4 (m, 5H, Ph), 6.10 (s, 1H, CH- pirazol), 5.95 (d, J=47.5, 1H, CHF), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH)

ESI (+) EM: m/z 260 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metil-2-fenilpentanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.4-7.1 (m, 5H, Ph), 6.09 (s, 1H, CH- pirazol) 3.75(d, J=10.0, 1H, COCH), 1.82 (m, 1H, ciclopropil -CH);

78

ESI (+) EM: m/z 298 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.9-6.7 (m, 3H, Ph), 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 3.50 (s, 2H, COCH₂), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 302 (100, MH+);

2-(4-clorofenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.4-7.3 (m, 4H, Ph), 6.09 ((s, 1H, CH-pirazol), 3.56(s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH)

ESI (+) EM: m/z 276 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-naftil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 4.07 (s, 2H, COCH₂), 1.80 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 292 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.17 (s, 1H, CCHNH), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.80 (m, 1H, ciclopropil);

ESI (+) EM: m/z 311 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.19 (s, 1H, CCHNCH₃), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.64 (s, 2H, COCH₂), 1.80 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 295 (100, MH⁺);

2-(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.66 (s, 1H, CCHS), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.85 (s, 2H COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 332 (100, MH⁺);

2-(1 -benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.54 (s, 1H, CCHS), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.85 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 298 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metilfenil)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.2-7.1 (m, 4H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 256 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-fenilacetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.94 (d, J=7.5 Hz, 2H, o-Ph), 7.74 (t, J=7.5 Hz, 1H, p-Ph), 6.27 (s, 1H, CH-pirazol), 1.89 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 256 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-fenilacetamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 6.05 (s, 1H, CH-pirazol), 4.80 (s, 1H, COCH), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 272 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-ciclopentilpropanamida,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 6.07 (s, 1H, CH-pirazol), 2.15 (t, J=8 Hz, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 248 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4-fenilbutanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.85 (d, J=8 Hz, 2H, CH-o-Ph), 6.05 (s, 1H, CH-pirazol), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH),

ESI (+) EM: m/z 284 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-3-butenamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 6.49 (d, J=15,8 Hz, 1H, CHPh), 6.15 (s, 1H, CH-pirazol), 3.2 (d, J=7.7 Hz, 2H, COCH₂), 1.83 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 268 (100, MH+);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpropanamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 7.4-7.2 (m, 5H, Ph), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.79 (s, 1H, COCH), 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 256 (100, MH⁺);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-fenilciclopropancarboxacetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1H-indol-3-il)acetamida;

3-(2-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-clorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-clorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-1-indancarboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-tienil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxamida;

Todos los compuestos se caracterizaron por espectrometría de masa (EM). LC-EM confirmó que en cada caso el componente principal tenía un ion molecular que correspondía al producto esperado. Los compuestos mostraron un % de área HPLC que variaba entre 78 y 100.

Análisis HPLC:

Solvente A: H₂O/CH₃CN=90/10+0.1%TFA

Solvente B: H₂O/CH₃CN=10/90 + 0.075% TFA

62

Tiempo (min)	% A	% B
0	0	100
6.5	0	100
7	100	0
10	100	0

Tasa: 1.5 ml/min

Detección: UV 254 nm

Temperatura: temperatura ambiente

Columna: SupelcoTM, Discovery RP Amida C16,5 •m, (50x4.6) mm

Ejemplo 3

3-Ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo

4.5 g (0.15 mol) de hidruro de sodio al 80% se suspendieron en 200 ml de dioxano, se agregó 7.5 ml de acetonitrilo (0.15 mol) y, después de 20 minutos, se añadió una solución de ciclopropancarboxilato de etilo (0.125 mol) en 100 ml del mismo solvente. La mezcla se mantuvo a reflujo por 3 horas, bajo agitación, luego se agregaron 400 ml de agua y el material de inicio no reaccionado se extrajo con cloruro de metileno. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con el mismo solvente.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta que se secó para producir un residuo que, después de cromatografía de columna (ciclohexano-etilacetato), se logró 7.8 g (57% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm: 1.20 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 1.21 (m, 2H, CHH + CHN); 2.12 (dddd, 1H, $J=7.6, 7.6, 4.5, 4.5$, ciclopropil CH); 3.59 (s, 2H, COCH_2)

EI-EM: m/z 69 (85, $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5^-$); m/z 39 (100, C_3H_5^+).

Ejemplo 4

3-Ciclopropil-5-amino-1H-Pirazol

5 g (0.046 mol) de 3-ciclopropil-3-oxo-propanonitrilo se disolvieron en 200 ml de etanol y se agregaron 2.26 ml (0.046 mol) de hidrato de hidrazina. La solución se mantuvo a reflujo por 5 horas y luego el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió con cloruro de metileno y se lavó varias veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó para producir 4.53 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 0.54 (m, 2H, pirazol CHH + CHH); 0.76 (m, 2H, CHH + CHH); 1.68 (dddd, 1H, J=4.9, 4.9, 8.3, 8.3, pirazol CH); 5.02 (s, 1H, pirazol CH); 6-7 (b, 3H, NH + NH₂).

ESI (+) EM: m/z 124 (100, MH⁺);

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

3-Ciclobutil-5-amino-1H-pirazol

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 11.10 (br. s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.43 (br. s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H);

EM (FAB) m/z 138 (MH⁺, 100).

Clorhidrato 3-(2-bencilciclopropil)-1H-pirazol-5-amina

65

^1H -RMN (DMSO- d_6) ppm 7.23 (complejo, 5H), 5.48 (s, 1H), 2.67 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.06 (m, 2H);

EM (FAB) m/z 214 (MH^+ , 100).

3-Ciclopentil-5-amino-1H-pirazol

^1H -RMN (DMSO- d_6) ppm 11.15 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.20 (complejo, 4H), 1.80 (complejo, 2H), 1.39 (complejo, 2H).

Ejemplo 5

3-Ciclopropil-5-nitro-1H-Pirazol

A una solución de 2.7 g de hidrato de sodio en 454 ml de agua 7.1 g (0.058 mol) de 3-ciclopropil-5-amino-1H-pirazol se agregaron 46.5 g de hidrógenocarbonato de sodio a 0°C . Después de 10 minutos se echaron simultáneamente bajo agitación vigorosa una solución de 337 ml de acetona en 221 ml de agua y una solución de 130 g (0.21 mol) de oxona en 580 ml de agua. Después de 4 horas a la misma temperatura la reacción se apagó con una solución saturada de sulfito de sodio y se extrajo con etilacetato. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta que se secó para producir 4.6 g (52% de rendimiento) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm: 0.79 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 1.10 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 2.01 (dddd, 1H, $J=5.1, 5.1, 8.2, 8.2$, ciclopropil CH); 6.51 (s, 1H, pirazol CH).

EL-EM: m/z 153 (100, M^+); 136 (60, M-OH).

Ejemplo 6

Terc-butil-3-nitro-5-ciclopropil-1H-Pirazol-1-carboxilato

4.9 g (0.032 mol) de 3-ciclopropil-5-nitro-1H-pirazol se disolvieron en 200 ml de cloruro de metileno y se agregaron 200 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. 35 g (0.16 mol) de terc-butoxicarbonil anhídrido se agregaron luego bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 24 horas las capas se separaron y la orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel sílica (ciclohexano-acetato de etilo) para producir 7.7 g (95% de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDC13) ppm: 0.78 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 1.13 (m, 2H, CHH + CHH), 1.68 (s, 9H, (CH₃)₃-); 2.48 (dddd, 1H, J=5.3, 5.3, 8.5, 8.5, ciclopropil CH); 6.49 (s, 1H, pirazol CH)

ESI (+) EM: m/z 276 (100, MNa⁺); 220 [60, (MNa-C₄H₈)⁺].

Ejemplo 7

Terc-butil-3-amino-5-ciclopropil-1H-Pirazol-1-carboxilato

1.2 g (4.74 mmol) de terc-butil-3-nitro-5-ciclopropil-1H-pirazol-carboxilato se disolvieron en 20 ml de etanol y se hidrogenó en presencia de 200 mg de paladio sobre carbón (10%) a 50 psi y temperatura ambiente para producir, después de filtración sobre celita y evaporación del solvente, 0.96 g (95% de rendimiento) del compuesto del título,

¹H-RMN (400 MHz, CDC13) ppm: 0.64 (m, 2H, ciclopropil CHH + CHH); 0.97 (m, 2H ciclopropil CHH + CHH); 1.63 (s, 9H, (CH₃)₃); 2.34 (dddd, 1H,

87

J=5.2, 5.2, 8.4, 8.4, ciclopropil CH); 3.82 (s b, 2H, NH₂); 5.39 (s, 1H, pirazol CH).

ESI (+) EM: m/z 246 (20, MNa⁺); 168 [100, (MH-C₄H₈)⁺]; 124 [90, [MH-C₅H₈O₂)⁺].

Ejemplo 8

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida

A una solución de 0.37 g (3 mmol) de 3-ciclopropil-5-amino-1H-pirazol en 15 ml de diclorometano se agregaron sucesivamente a temperatura ambiente 0.8 ml (7.3 mmol) de N-metilmorfolina y 0.8 ml (6.9 mmol) de cloruro de benzoilo. Después de 16 horas bajo agitación la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 15 ml de metanol. se agregaron por gotas 3.5 ml de hidrato de sodio 2.5 M y finalmente se añadieron 10 ml de tetrahidrofuran para obtener una solución homogénea. Después de 15 minutos la mezcla se concentró y se vació en agua. El precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener 585 mg (86% de rendimiento) del compuesto del título.

p.f. 234°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.1 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.97 (app.d, 2H), 7.7 (m, 3H), 6.31 (s, 1H) 1.89 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.69 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 227 (M⁺, 22), 226 (11), 199 (23), 106 (13), 105 (95), 78 (11), 77 (99), 66 (9), 65 (14), 51 (29).

Análogamente, se prepararon los siguientes productos comenzando con el correspondiente ácido carboxílico

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-clorobenzamida

p.f. 186-187°C

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.2 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.97 (app.d, 2H), 7.53 (app.d, 2H), 6.28 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 261 (M⁺, 27), 235 (8), 233 (36), 141 (66), 139(99), 113(31), 111(78), 65 (10).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzamida;

p.f. 175-176 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.11 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, (2H), 6.26 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 257 (M⁺, 32), 257 (32), 229 (14), 135 (99), 107 (19), 92 (38), 77 (58), 74 (15), 73 (18), 65 (17), 64 (18).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-butoxibenzamida;

p.f. 192 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.11 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.01 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.92 (m, 5H), 0.66 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 299 (M⁺, 58), 299 (58), 271 (25), 177 (92), 121 (99), 93,(66), 92 (16), 67 (16), 65 (62), 63 (17).

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,

p.f. 253-254°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.15 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 304 (MH⁺, 83), 152 (34), 151 (47), 128 (36), 107 (50), 95 (38), 89 (32), 78 (27), 77 (99), 39 (35)

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)fenil acetamida;

p.f. 208°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.05 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.28 (app.d, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.59 (m, 2H),

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 241 (M⁺, 64), 23 (99), 118 (10), 96 (16), 95 (9), 91 (99), 80 (35), 73 (14), 66 (10), 65 (48).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida

p.f. 152-160°C,

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.00 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 2.83 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.61 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 256 (MH⁺, 99), 255 (18), 219 (15), 167 (9), 150 (9), 135 (10), 107 (26), 105 (23), 93 (9), 89 (28)

N-(3-ciclopropil-1 H-pirazol -5-il)-3 -trifluorometil benzamida;

p.f. 193-194 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.25 (s, 1H), 11.00 (s, 1), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.62 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 295 (M⁺, 15), 295 (15), 267 (21), 266 (10), 173 (99), 145 (99), 126 (13), 95 (18), 75 (15), 66 (19), 65 (18).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

p.f. 238-239°C;

¹H RMN (DMSO-d₆) ppm 12.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (app.d, 1H), 7.91 (app.d, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 283 (M⁺, 78), 255 (18), 162 (23), 161 (99), 133 (75), 89 (93), 73 (18), 65 (14), 63 (11).

4-[(4-clorofenil)sulfonil 1 -N-(5 -ciclopropil -1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 10.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, J=7 Hz, 2H), 7.74-7.71 (d, J=9 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (m, J= 2.8 Hz, 2H), 0.67 (m, J=2.5 Hz, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 422 (MH⁺, 100).

N¹-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida;

p.f. 262-263 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.2 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 270 (M⁺, 10), 148 (99), 128 (72), 103 (25), 73 (87), 71 (42), 60 (25), 59 (58), 58 (50)

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida,

p.f. 167-171 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.0 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.64 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 165 (M⁺, 47), 123 (99), 122 (33), 97 (15), 96 (31), 81 (19), 80 (72), 67 (17), 66 (28), 65 (40).

Metil 4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}benzoato;

p.f. 173-174 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.2 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 285 (M⁺, 9), 256 (13), 163 (99), 136 (21), 135 (22), 119 (14), 104 (14), 103 (28), 77 (26), 75 (18).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-bromobenzamida;

p.f. 158-159 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 305 (M⁺, 16), 185 (99), 183 (99), 157 (45), 155 (50), 77 (39), 76 (53), 75 (22), 66 (31), 65 (17), 51 (24).

N-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxibenzamida;

p.f. 149°C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.15 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.39-7.36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (app. D. 1H), 6.29 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (FAB)m/z (intensidad rel.) 258 (MH⁺, 100).

4-bromo-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

p.f. 192-194 °C

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 319 (M⁺, 5), 263 (59), 185 (96), 183 (99), 157 (76), 155 (82), 76 (83), 73 (74), 53 (56).

2-[(4-acetilamino)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

4-bromo-N-(5-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

4-bromo-N-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

N-[5-(2-bencilciclopropil)-1H-pirazol-3-il]4-bromobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;

5-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopentancarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-diclorobenzamida;
2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metilisonicotinamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-S-isoxazolcarboxamida;
2,4-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluorobenzamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida;
Acido 4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}benzóico;
2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;
(2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)propanamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[41-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
3-terc-butil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-(2-tienilcarbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
N-(3-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil}-2-tienil)-2-tiofenocarboxamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(41-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{41-[(dimetilamino)metil][1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
2-[4'-(aminometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-pirrolidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-piperidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(4-morfolinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(4-metil-1-piperazinil)metil][1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-{{(dimetilamino)carbonil]amino} fenil) acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil} acetamida;
2-[4-(aminometil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
2-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
2-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metoxifenoxi)benzamida;
4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-nitrobenzamida;
4-[3,5-bis(trifluorometil)fenoxi]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenoxi)benzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilfenoxi)benzamida;
4-(4-cianofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-hidroxifenoxi)benzamida,
2-[1, 1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fenoxifenil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-diyodo-4-(4-metoxifenoxi)benzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-[3-(hidroximetil)fenil]-3-butenamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-{3-[(metilamino)metil]fenil} -3-butenamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fenilciclopropil)acetamida;
2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-difluorociclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,2-difluoro-3-fenilciclopropil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-4-fenil-3-isoxazolil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)acetamida;
2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-4-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-3-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2--(3-fenil-2-oxiranil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)ciclopropil]acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-pirrolidinacarboxamida;
N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-piperidinacarboxamida;
N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1 H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-morfolinacarboxamida;
N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-metil-1-piperazinacarboxamida,
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-piridinil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-piridinil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-piridinil)acetamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-nitrofenil)-2-furamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propil[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9H-fluoren-2-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9-metil-9H-fluoren-2-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxidibenzo[b,d]furan-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-hidroxi[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
2-(4'-ciano[1, 1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
2-(4'-bromo[1, 1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propoxi[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-butoxi[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4' pentoxi[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1, 1'-bifenil]-4-il acetato;

2-(4'-terc-butil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
 2-(3'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 2-(3'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 2-(4'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxi-2-naftil)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dihidroxi-2-naftil)acetamida;
 2-(3-amino-2-naftil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi-2-naftil)acetamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi-1-naftil)acetamida;
 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(2-furilmetil)sulfonil]-2-tiofenocarboxamida;
 3-amino-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(propilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-pirrolidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-pirrolidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-piperidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} -N-[2-(1 - piperidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

Ejemplo 9

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-bromobenzamida

122 mg (carga 1.91 mmol/g, 0.233 mmol) de poliestireno soportado por N-metilmorfolina se suspendieron en 4 ml de clorometano y luego se trataron con 25.6 mg (0.117 mmol) de 4-bromocloruro de benzoilo seguido por 4.8 mg (0.039 mmol) de 3-ciclopropil-5-amino-pirazol. Después de 48 horas bajo agitación a temperatura ambiente la resina se separó por filtración y se lavó con 2 ml de diclorometano.

El filtrado se evaporó hasta que se secó, el residuo se redisolvió en 4 ml de diclorometano y se agregaron 100 mg de poliestireno soportado por trisamina. Después de 48 horas bajo agitación a temperatura ambiente la resina se filtró, se lavó con 2 ml de diclorometano y se concentró para producir, después de triturar con dietileter, 9.3 mg (78% de rendimiento) del compuesto del título.

p.f. 190-192 °C

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 305 (M⁺, 27), 185 (99), 183 (68), 157 (44), 155 (49), 77 (38), 76 (41), 66 (42), 51 (29).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-clorobenzamida;

p.f. 155-156 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.15 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (EI) m/z (intensidad rel.) 261 (M⁺, 6), 226 (22), 141 (23), 139 (99) 113 (19), 111 (58), 75 (42), 67 (17), 65 (38), 52 (16), 51 (24).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-bromobenzamida,

p.f. 158-159 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.15 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.65 (d, 3=7.7 Hz, 1H), 7.41 (app. d. 1H), 7.35 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.68 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 306 (MH⁺, 99), 613 (10), 384 (15), 382 (15), 308 (97), 307 (26), 306 (99), 305 (13), 226 (10), 185 (15), 183 (16).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,4-diclorobenzamida,

p.f. 196-197°C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.20 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 296 (MH⁺, 100);

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,4-diclorobenzamida;

p.f. 148-149 °C;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.15 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (complejo 2H), 6.25 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 296 (MH⁺, 100)

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida;

p.f. 268-269 °C,

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 12.05 (br. s, 1H), 11.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.30 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.68 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 267 (MH⁺, 100).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[5-(2,6-difluorobencil)-2-metoxifenil]acetamida

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 7.65 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.60 (m, 2H);

EM (FAB) m/z (intensidad rel.) 412 (MH⁺, 99).

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-ditri fluorometilbenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-yodobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-naftamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-cianobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-morfolinocarboxamida;
3-(2-clorofenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-propenamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(propilsulfanil)-nicotinamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,2,5,7-tetrametil-1-1-oxo-4-indanocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-piridinocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-adamantanocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metilbenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,6-diclorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxibenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metilbenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fluorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-clorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-dimetoxibenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metilbenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-fluorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-tri fluorometilbenzamida;
Metil-4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-amino]-4-oxobutanoato;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-ciclopropanocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-cianobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-naftamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-quinoxalinocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,4-difluorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-difluorobenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida;

2-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-nicotinamida;
3-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
2,5-dicloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-tiofenocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-etoxibenzamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilbutanamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-trifluorometoxibenzamida;
3-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

Todos los compuestos se caracterizaron por espectrometría de masa (EM). LC-EM confirmó que en cada caso el componente principal tenía un ion molecular correspondiente al producto esperado. El compuesto mostró un % de area HPLC que variaba entre 70 y 100.

Análisis HPLC:

Solvente A: H₂O/CH₃CN=90/10+0.1%TFA

Solvente B: H₂O/CH₃CN=10/90 + 0.075% TFA

Tiempo (min)	% A	% B
0	0	100
6.5	0	100
7	100	0
10	100	0

Tasa: 1.5 ml/min

Detección: UV 254 nm

Temperatura: temperatura ambiente

Columna: SupelcoTM, Discovery RP Amida C16,5 •m, (50x4.6) mm

Ejemplo 10

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida

A una solución de 5-amino-3-ciclopropilpirazol (274 mg, 2.2 mmol) en 6 ml de acetonitrilo se agregó una solución de 2-tricloroacetilpirrol (430 mg, 2.0 mmol) en 6 ml de acetonitrilo, seguido por 250 μ L de trietilamina. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo, bajo nitrógeno, por 8 horas.

La mezcla se vació en acetato de etilo y KH_2PO_4 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el residuo se recibió en eter. Agujas blancas se precipitaron del eter, cuyo espectro RMN reveló un complejo uno a uno del producto y eter. El sólido se calentó a 62 °C bajo vacío durante la noche para obtener 190 mg (0,41 mmol, 44%) de producto libre de eter.

p.f. 220-221 °C,

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 1.86 (m, 1H), 0.89 (m, 2 H), 0.66 (m, 2 H); IR (drift) 3263 (b), 3174 (b), 2351 (w), 2328 (w), 1906 (w), 1645 (s), 1639 (s), 1587 (s), 1554, 1538, 1488, 1439, 1402, 1319, 786, cm^{-1}

Anal. Calc para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: C, 61.10; H, 5.59; N, 25.91. Encontrado: C, 60.99; H, 5.63; N, 25.68,

Siguiendo el mismo método pero empleando 5-amino-3-ciclobutilpirazol, se preparó N-(3-Ciclobutil-1H- pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida.

A 260 mg (1.9 mmol) de 5-amino-3-ciclobutilpirazol en 7 mL de acetonitrilo se agregó 407 mg (1.9 mmol) de 2-tricloroacetilpirrol y 220 μ L de trietilamina.

La mezcla se agitó y se calentó a reflujo, bajo nitrógeno, por 12 horas.

El análisis mostró algún material de inicio aún remanente.

La mezcla se concentró se cromatografió sobre sílica gel, eluyendo con 5 % metanol en cloroformo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron en un aceite, que se cristalizó después de concentración a partir de eter y metanol, para obtener 200 mg (0.87 mtnol, 46 %) de un sólido beige.

p.f.207-209 °C,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H) 10.2 (s, 1H), 7.08 (s, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.41 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.24 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H), 2.0-1.8 (m, 2 H); IR (drift) 3329, 3294, 3257, 3225 (b), 2460 (w), 2351 (w), 2318 (w), 2257 (w), 1643 (s), 1588 (s), 1541, 1487 (s), 1416, 757, 747, cm^{-1}

Anal. Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 62.59; H, 6.13; N, 24.33. Encontrado: C, 62.37; H, 6.22; N, 24.13.

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

^1H -RMN (DMSO- d_6) ppm 12.3 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.88 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.69 (m, 2H);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

^1H -RMN (DMSO- d_6) ppm 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.49 (s, 1), 7.39 (dt, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.76 (m, 2H);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

¹H-RMN (DMSO-d₆) ppm 7.58 (m, 2H), 7.48 (s,1), 7.42 (s,1H), 7.30 (m, 2H), 6.18 (s,1H), 1.92 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(ciclopropilcarbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tienilearbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-(ciclopentilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-pentanoil-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-(3-clorobenzoil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilacetil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-butilil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,4-dimetilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-(4-clorobenzoil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

4-(ciclohexilcarbonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

metil 5-(5-([(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil))-1H-pirrol-3-il)-5-oxopentanoato;

4-acetil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,6-dimetoxibenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;
4-bromo-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-4-(3-metilbenzoi)-1H-pirrol-2-carboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-quinoxalinacarboxamida;
(1 R,2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
3-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
4-benzoi-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

Ejemplo 11

2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida

A 5.1 g de resina de cloruro de tritilo (Novabiochem, carga 1.2 mmol/g) remojada en 76 ml de DCM y 14 ml de DMF, se agregaron 3.98 g de 2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida y 3 ml de DIPEA. La mezcla se agitó 18 hrs a temperatura ambiente y luego se lavó con DMF (3 x 50 ml), MeOH (3 x 50 ml) y DCM (3 x 50 ml). La resina de cloruro de tritilo no reaccionada se captó agregando 50 ml de DIPEA:MeOH:DCM (1:2:17), la mezcla se agitó 1Hr y luego se lavó con DMF (3 x 50 ml), MeOH (3 x 50 ml) y DCM (3 x 50 ml). La resina se secó bajo fuerte vacío. Carga encontrada 1 mmol/g (curva de calibración HPLC).

A 40 mg de resina 2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida unida a 1 ml de una solución 10.4 M de CsF en DME:MeOH (3:1), se agregaron ácido fenilborónico (0,12 mmol) en DME (0.5 ml) y tetraquis tiifenilfosfina paladio, (Pd(PPh₃)₄, 0.008 mmol) en DME (1 ml). La mezcla se agitó por 18 hrs a 80 °C y luego se lavó con DMF (3 x 5 ml), MeOH (3 x 5 ml) y DCM (3 x 5 ml). A la resina se agregaron 5 ml de TFA 10% en DCM y la mezcla se agitó por 1 hr a temperatura ambiente, la fase orgánica se filtró y la resina se lavó con DCM (3 x 5 ml) y DMSO (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas se colectaron y se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se analizó por HPLC-EM (conteo del área 90%, 254 nm; M+1=318 2M+1=365) sin más purificación.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.3 (m, 9H, bifenil), 6.09 (s, 1H CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 318 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.3 (m, 3H, o, m-Ph), 6.09 (s, 1H CH-pirazol), 4.03 (q, J=7 Hz, 2H, OCH₂), 3.58 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 362 (100, MH⁺);

N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-acetamido[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.8-7.2 (m, 8H, bifenil), 6.09 (s, 1H CH-pirazol), 2.04 (s, 3H, COCH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 375 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-terc-butil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.3 (m, 8H, bifenil), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 1.29 (s, 9H, terbutil), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.7-7.3 (m, 8H, bifenil), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 7.4-6.9 (m, 7H, bifenil), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 7.65 (d, J=8 Hz, 2H, m-Ph), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H, o-Ph) 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 7.15 (m, 1H, p-Ph) 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.4-7.0 (m, 8H, bifenil), 6.10 (s, 1H CH-pirazol), 4.03 (q, J=7 Hz, 2H, OCH₂), 3.58 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH),

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H, m'-Ph) 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 3.8-3.7 (2xs, 6H, 2xOCH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.2 (m, 8H, bifenil), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.58 (s, 2H, COCH₂), 2.61 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH),

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.8-7.4 (m, 7H, bifenil), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-((4'-metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.96 (d, J=6.6 Hz, 2H, m'-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 3H, SCH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.96 (d, J=6.7 Hz, 2H, m'-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 4.03 (q, J=7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 2H, m'-Ph), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 2.59 (s, 3H, COCH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.81 (d, J=3.1 Hz, 1H, o'-Ph), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.51 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.3 (m, 5H, bifenil), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5'-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H, m-Ph), 7.38 (d, J=8.2 Hz, 2H, o-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil-4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 8.0-7.9 (m, 2H, o'-Ph), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro-3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5'-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.8-7.7 (m, 3H, m, m'-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.63 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.99 (d, J=8.9 Hz, 2H, m'-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil- CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H, m-Ph), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 2H, m'-Ph), 6.11 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil- CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.5-7.2 (m, 7H, bifenil), 6.09 (s, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil- CH);

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-carboxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

Ejemplo 12

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida

330 mg (2.17 mmol) de CsF, 81 mg (0.63 mmol) de ácido tienilborónico y 36 mg (0.031 mmol) de tetraquis trifenilfosfina paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) se agregaron a 100 mg (0.31 mmol) de 2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida en 25 mL de DME y 2 mL de MeOH. La mezcla se agitó por 48 hrs a 80 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó, se redisolvió en acetato de etilo y luego se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica, después de tratamiento con sulfato de sodio anhidro, se evaporó bajo presión reducida y el compuesto del título se obtuvo por cristalización a partir de acetona (48 mg, 48 % de rendimiento).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 10.42 (s, 1H, NHCO), 7.79 (dd, $J=3-1.4$ Hz, 6.11 (s, 1H, CH-pirazol), 3.56 (s, 2H, COCH_2); 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 324 (100, MH^+);

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 10.44 (s, 1H, NHCO), 6.11 (s, 1H, CH-pirazol), 3.59 (s, 2H, COCH_2); 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 336 (100, MH^+);

2-(3'-acetil [1,1'-bifenil]-4-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.66 (d, J=8 Hz, 2H, m-Ph), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H, m'-Ph), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂), 2.63 (s, 3H, COCH₃), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 360 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-trifluorometoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.51 (s, 1H, NHCO), 7.74 (d, J=, 6.5 Hz, 2H, o'-Ph), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂); 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 402 (100, MH⁺);

Acido 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂); 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 362 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 10.02 (s, 1H, CHO), 6.11 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂) 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 346 (100, MH⁺);

4'- {2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil} [1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.61 (s, 2H, COCH₂); 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 361 (100, MH⁺);

N-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(hidroximetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.7-7.4 (m, 5H, bifenil), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.60 (s, 2H, COCH₂); 1.81 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 348 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.47 (s, 1H, NHCO), 7.6-7.1 (m, 7H, aromático), 6.08 (s, 1H, CH-pirazol), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 324 (100, MH⁺);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-tienil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1H, NHCO), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 2.43 (s, 3H, CH₃), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-naftil)fenil]acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 8.2-7.4 (m, 11H, aromático), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.55 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.48 (s, 1H, NHCO), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H, m'-Ph), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 6.02 (s, 2H, OCH₂O), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

2-[4-(1-benzofuran-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.51 (s, 1H, NHCO), 7.8-7.2 (m, 9H, aromático), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

2-[4-(1-benzotien-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.49 (s, 1H, NHCO), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2H, m-Ph), 6.10 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH₂), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-naftil)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-furil)fenil]acetamida;

2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

2-[4-(5-cloro-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-({[5-(dimetilamino)-1-naftil]sulfonil}amino)[1, 1'-bifenil]-4-il]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;

Ejemplo 13

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[4'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil] -4-il]acetamida

Se agregaron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,4mmol), acetato de potasio (66mg., 0,6mmol) y PdCl₂(dppf) (1,6mg., 0,018mmol) a una suspensión desgasificada de resina de 2-(4- bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida unida a (200mg, 0,2mmol) en DMF anhidro (10ml). La mezcla resultante se calentó a 80° C bajo argon por 16h., se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La resina se lavó con DMF (3*3ml), MeOH (3*3ml) y CH₂Cl₂ (3*3ml) y se secó bajo vacío.

1 -bromo-4-(trifluorometil)benceno (225mg, 1 mmol), tetraquis(tri fenilfosfina) paladio (4,6mg,0,004mmol) y solución acuosa de K₃PO₄ 2M (0.5ml) se agregaron a la resina N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida unida y se suspendió en 10 ml de DMF anhidro. La mezcla se calentó a 80°C bajo argon por 20 h. y se enfrió a temperatura ambiente. La resina se filtró, se lavó con DMT (3*3ml), MeOH (3*3ml), y DCM (3*3ml),

El clivaje del producto final se realizó en TFA 15% en DCM (5ml, lh.).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.50 (s, 1H, NHCO), 7.8-7.4 (m, SH, bifenil), 6.09 (s, 1H, CH-pirazol), 3.62 (s, 2H, COCH), 1.82 (m, 1H, ciclopropil-CH);

ESI (+) EM: m/z 386 (100, MH⁺)

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-2-furóico;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-furil)fenil]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-3-tienil)fenil]acetamida;

Acido [5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il]acético;

5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)triptofan;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida;

1-acetil-5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il acetato;

2-[4-(2-amino-4-hidroxi-6-metil-5-pirimidinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-pirimidinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-nitro-2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-quinolinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-isoquinolinil)fenil]acetamida

Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)nicotínico

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-5-pirimidinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(9H-purin-6-il)fenil]acetamida

2-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida

5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il acetato

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-cloro-3-tienil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metil-2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida

2-[4-(6-amino-5-nitro-3-piridinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-metil-2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida

Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-2-tiofeno

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]acetamida

Acido 6-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-2-piridinacarboxílico

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dicloro-5-pirimidinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9-[4-(4-metil-3-tienil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-2-furil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-quinolinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-2-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-indol-7-il)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-9H-purin-6-il)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-fluoro-3-piridinil)fenil]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(etilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-3-il)-2-propenóico;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(metilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

Acido 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

Acido 3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[(1,1'-bifenil]-4-il)propanóico;

2-[4'-(benciloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-isopropil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-furil)fenil]acetamida;

Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il)-2-propenóico;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(E)-2-nitroetenil][1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;

2-(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

2-(4'-fenil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fenoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

2-(3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

terc-butil 2-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-1H-pirrol- carboxilato,

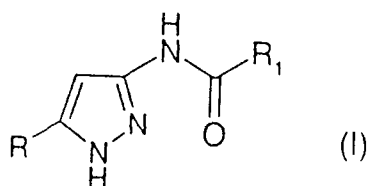
2-(3'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)acetamida;

Obviamente, numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores. Por tanto debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede practicarse de otras maneras distintas a las descritas aquí específicamente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratamiento de desórdenes celulares proliferativos asociados con una actividad celular alterada dependiente de la quinasa, que comprende: administración a un mamífero en necesidad de una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada un de los cuales puede ser además opcionalmente substituido;

o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

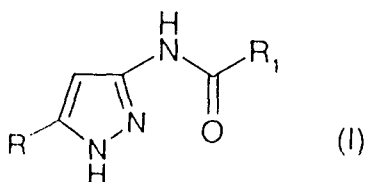
2. El método de la Reivindicación 1, en donde el desorden celular proliferativo es seleccionado entre el grupo que consiste de cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades auto-inmunes y desórdenes neurodegenerativos,

3. El método de la Reivindicación 2, en donde el cáncer es seleccionado entre el grupo que consiste de carcinoma, carcinoma celular squamous, tumores hematopoiéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi,
4. El método de la Reivindicación 1, en donde el desorden celular proliferativo es seleccionado del grupo que consiste de hiperplasia prostática benigna, poliposis adenomatosa familiar, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.
5. El método de la Reivindicación 1, que proporciona angiogenesis tumoral e inhibición de metástasis.
6. El método de la Reivindicación 1, que proporciona inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de la cdk/ciclina.
7. El método de la Reivindicación 1, que proporciona tratamiento o prevención de alopecia inducida por radioterapia o quimioterapia.
8. El método de la Reivindicación 1, que comprende además someter el mamífero en necesidad del mismo a un régimen de terapia por radiación o quimioterapia en combinación con por lo menos un agente citostático o citotóxico.

9. El método de la Reivindicación 1, en donde el mamífero en necesidad del mismo es un humano.
10. El método de la Reivindicación 1, en donde R es un grupo cicloalquil y R₁ es un grupo alquil C₁-C₄, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil de 5 o 6 miembros o heterociclilalquil, que puede ser además opcionalmente substituido como se describe arriba.
11. El método de la Reivindicación 1, en donde R es cicloalquil y R₁, es alquil C₁-C₄, fenil, fenilalquil, fenilalquenil, bifenil, bifenilalquil, α- o β-naftil, α- o β-naftilalquil, piridil, tienil, tienilalquil, isoxazolil, isoxazolilalquil, pirazolil, pirazolilalquil, furil, tiazolil, tiazolilalquil, pirrolil, dihidropirrolil, indolil, indolilalquil, benzotienil, benzotienilalquil, fluorenalquil, pirimidinilalquil, quinoxalinil y ciclopropil.
12. El método de la Reivindicación 10 o 11, en donde R es ciclopropil.
13. El método de la Reivindicación 1, en donde R₁ es cualquiera de los grupos definidos en la Reivindicación 1 opcionalmente substituido en cualquiera de las posiciones libres por uno o más grupos independientemente seleccionados entre: halógeno, nitro, grupos oxo (C=O), ciano, alquil, alquil perfluorinado, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterociclil, cicloalquil, hidroxil, alcoxi, alcoxi perfluorinado, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonil, ariloxicarbonil, cicloalquiloxicarbonil, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonil, arilamino, ariloxicarbonil, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alcóxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, heterociclilcarbonil,

aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquil aminocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, ariltio y alquiltio.

14. Un derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I)



en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil;

R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser además opcionalmente substituido;

o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

15. El derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, en donde

R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido por un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado o arilalquil; R₁ es un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado, alquenil C₂-C₄, cicloalquil, cicloalquenil, heterociclil, aril, arilalquil, arilcarbonil, ariloxialquil o arilalquenil, cada uno de los cuales puede ser además opcionalmente substituido con uno más grupos seleccionados entre el grupo que consiste de grupos cicloalquil, hidroxil, alquiltio, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxicarbonilamino, alcóxicarbonilalquilamino,

alquilcarbonil, alquilsulfonil, alcoxicarbonil, carboxi, halógeno, nitro, ariloxi, ariltio, arilsulfonil, N- alquil-piperazinil, piperidinil, 4-morfolinil, arilamino, ciano, alquil, aril, oxo, haloaril, haloarilalquil, haloariloxi, haloarilsulfonil, aminosulfonil, aminocarbonil, arilcarbonil, alquil perfluorinado, y alcoxi fluorinado; o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

16. El 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, en donde R es un grupo cicloalquil y R₁ es un grupo alquil C₁-C₄, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil de 5 o 6 miembros o heterociclilalquil, que puede ser opcionalmente además substituido como se describe arriba.

17. El 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, en donde R es cicloalquil y R₁ es alquil C₁-C₄, fenil, fenilalquil, fenilalquenil, bifenil, bifenilalquil, α- o β-naftil, α- o β naftilalquil, piridil, tienil, tienilalquil, isoxazolil, isoxazolilalquil, pirazolil, pirazolilalquil furil, tiazolil, tiazolilalquil, pirrolil, dihidropirrolil, indolil, indolilalquil, benzotienil, benzotienilalquil, fluorenalquil, pirimidinilalquil, quinoxalinil y ciclopropil.

18. El 3-amino-pirazol de la Reivindicación 16 o 17, en donde R es ciclopropil.

19. El 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, en donde R₁ es cualquiera de los grupos definidos en la Reivindicación 14 opcionalmente substituido en cualquiera de las posiciones libres por uno o más grupos independientemente seleccionados entre: halógeno, nitro, grupos oxo (C=O), ciano, alquil, alquil perfluorinado, hidroxialquil, aril, arilalquil, heterociclil, cicloalquil, hidroxi, alcoxi, alcoxi perfluoninado, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, carboxi, alcoxi, cicloalquiloxicarbonil, amino, ureido, alquilamino, dialquilamino,

alcoxicarbonil, arilamino, ariloxycarbony, diarilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxiiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, formil, alquilcarbonil, arilcarbonil, cicloalquilcarbonil, heterociclilcarbonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquil aminocarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, dialquilaminosulfonil, ariltio y alquiltio.

20. El derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, que es seleccionado entre el grupo que consiste de:

1. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difenilacetamida;
2. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida;
3. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzamida;
4. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;
5. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida;
6. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-fenilciclopropancarboxamida;
7. 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
8. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida;
9. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpropanamida;
10. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;
11. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1H-indol-3-il)acetamida;
12. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida;
13. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
14. 2-(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
15. 2-(1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
16. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-ciclopentilpropanamida;
17. 2-(4-clorofenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
18. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4-fenilbutanamida;
19. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)acetamida;
20. 3-(2-clorofenoxil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;
21. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-fenilacetamida;

22. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metilfenil)acetamida;
23. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
24. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-clorofenil)acetamida;
25. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-naftil)acetamida;
26. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;
27. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-clorofenil)acetamida;
28. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida;
29. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-trifluorometil-fenil)acetamida;
30. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-fenilacetamida;
31. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-1-indanocarboxamida;
32. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-tienil)acetamida;
33. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxamida;
34. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-3-butenamida;
35. 4-[(4-clorofenil)sulfonyl]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;
36. 5-[(4-clorofenil)sulfonyl]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;
37. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fenoxibenzamida;
38. 4-bromo-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
39. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
40. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilbutanamida;
41. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-yodobenzamida;
42. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-naftamida;
43. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-cianobenzamida;
44. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;
45. 3-(2-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-propenamida;
46. 2,5-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-tiofenocarboxamida;
47. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(propilsulfanil)nicotinamida;
48. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2,5,7-tetrametil-1-oxo-4-indanocarboxamida;
49. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-piridinacarboxamida;
50. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-adamantancarboxamida;

51. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-metilbenzamida;
52. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamida;
53. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;
54. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopentancarboxamida;
55. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida;
56. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-diclorobenzamida;
57. 2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metilisonicotinamida;
58. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-isoxazolcarboxamida;
59. 2,4-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluorobenzamida;
60. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida;
61. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzamida;
62. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-diclorobenzamida;
63. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-diclorobenzamida;
64. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metoxibenzamida;
65. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzamida;
66. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzamida;
67. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-clorobenzamida;
68. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzamida;
69. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metilbenzamida;
70. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;
71. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-trifluorometilbenzamida;
72. Metil 4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-oxobutanoato;
73. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopropanocarboxamida;
74. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-cianobenzamida;
75. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-naftamida;
76. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
77. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-quinoxalinacarboxamida;
78. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida;
79. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-difluorobenzamida;
80. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida;
81. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-etoxibenzamida;
82. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida;
83. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilbutanamida;

84. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(tiifluorometoxi)benzamida;
85. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
86. 2-(4-clorofenoxi)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)nicotinamida;
87. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
88. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
89. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
90. 4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
91. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
92. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
93. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida;
94. Metil 4-{{(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino}carbonil}benzoato;
95. Acido 4-{{(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino}carbonil} benzóico;
96. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-bromobenzamida;
97. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,4-diclorobenzamida;
98. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-bromobenzamida;
99. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxibenzamida;
100. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-trifluorometilbenzamida;
101. 4-butoxi-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
102. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-2-carboxamida;
107. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[5-(2,6-difluorobencil)-2-metoxifenil]acetamida;
108. N¹-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida;
109. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
110. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(ciclopropilcarbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
107. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-tienilcarbonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
108. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
109. 4-(1-benzotien-2-ilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
110. 2-[(4-acetilamino)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;

111. 4-bromo-N-(5-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
112. 4-bromo-N-(5-cicloHexil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
113. N-[5-(2-bencilciclopropil)-1H-pirazol-3-il]4-bromobenzamida;
114. 4-bromo-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
115. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetoxibenzamida;
116. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
117. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-metilbutanoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
118. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
119. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(2-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
120. 4-(ciclopentilcarbonil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
121. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-pentanoil-1H-pirrol-2-carboxamida;
122. 4-(3-clorobenzoil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
123. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilacetil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
124. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(4-fluorofenil)acetil]-1H-pirrol-2-carboxamida;
125. 4-butilil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
126. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
127. 2-(4-bromofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-acetamida;
128. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]acetamida;
129. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)propanamida;
130. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4¹-(hidroximetil)[1,1¹-bifenil]-4-il]acetamida;
131. 3-terc-butil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-(2-tienilcarbonil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
132. N-(3-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]carbonil}-2-tienil)-2-tiofenocarboxamida;

133. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
134. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-4-fenil-3-butenamida;
135. N-5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-tienil)fenil]acetamida;
136. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4¹-fluoro[1,1¹-bifenil]-4-il)acetamida;
137. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dimetil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxamida;
138. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,5-dimetil-1-(2-tienilmetil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
139. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-5-fenil-3-furamida;
140. N-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida;
141. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-naftil)acetamida;
142. 5-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
143. Ácido 4¹-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}[1,1¹-bifenil]-4-carboxílico;
144. 4¹-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}[1,1¹-bifenil]-4-carboxamida;
145. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4¹-formil[1,1¹-bifenil]-4-il)acetamida;
146. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4¹-[(dimetilamino)metil][1,1¹-bifenil]-4-il}acetamida;
147. 2-amino-N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxetil}fenil)acetamida;
148. 2-[4-aminometil]fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
149. 2-[4'-(aminometil)[1,1¹-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
150. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(metilamino)metil][1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
151. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-pirrolidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
152. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1-piperidinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
153. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(4-morfolinilmetil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;

154. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(4-metil-1-piperazinil) metil]
[1,1'-bifenil]-4-il}acetamida;
155. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(1H-imidazol-2-il)[1,1'-bifenil]-4-
il]acetamida;
156. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-{[(dimetilamino)carbonil]
amino} fenil)acetamida;
157. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}
acetamida;
158. 2-[4-(aminometil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
159. 2-{4-[(acetilamino)metil]fenil}-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-
il)acetamida;
160. 2-[4-(aminosulfonil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
161. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)
fenil]acetamida;
162. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-metoxifenoxi)benzamida;
163. 4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
164. 4-(4-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-nitrobenzamida;
165. 4-[3,5-bis(trifluorometil)fenoxi]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-
il)benzamida;
166. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenoxi)benzamida;
167. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilfenoxi)benzamida;
168. 4-(4-cianofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
170. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-hidroxifenoxi)benzamida;
170. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-hidroxifenoxi)benzamida;
174. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;
175. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fenoxifenil)acetamida;
176. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,5-diyodo-4-(metoxifenoxi)benzamida;
174. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-[3-(hidroximetil)fenil]-3-butenamida;
175. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-{3-[(metilamino)metil]fenil}-3-
butenamida;
176. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fenilciclopropil)acetamida;
178. 2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H
pirazol-5-il)acetamida;

178. 2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,2-difluorociclopropil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
179. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,2-difluoro-3-fenilciclopropil)acetamida;
180. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-4-fenil-3-isoxazolil)acetamida;
181. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)acetamida;
182. 2-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-4-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
183. 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-3-isoxazolil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
184. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fenil-2-oxiranil)acetamida;
186. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2(4fluorofenil)ciclopropil] acetamida;
186. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)ciclopropil]acetamida;
187. N -(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
188. 2-[4-(acetilamino)fenil]-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
189. N-(4- {2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-pirrolidinacarboxamida;
190. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1-piperidinacarboxamida;
191. N-(4- {2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-morfolinacarboxamida;
192. N-(4-{2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-4-metil- 1 - piperazinacarboxamida;
193. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-piridinil)acetamida;
194. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-piridinil)acetamida;
195. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-piridinil)acetamida;
196. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-nitrofenil)-2-furamida;
197. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol -5-il)-2-(2,5-dioxo-4-imidazolidinil)acetamida;

198. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)acetamida;
199. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
200. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propil [1,1'-bifenil]-4-il acetamida;
201. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(9H-fluoren-2-il)acetamida;
202. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3 -il)-2-(9-metil-9H-fluoren-2-il)acetamida;
203. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxidibenzo[b,d] furan-3-il)acetamida;
205. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
205. 2-(4'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
206. 2-(4'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
207. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-propoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
208. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-butoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
209. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-pentoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
210. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il acetato;
211. 2-(4'-terc-butil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
212. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
213. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
214. 2-(3'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
215. 2-(3'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
216. 2-(4'-amino[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
217. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxi-2-naftil)acetamida;
218. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dihidroxi-2-naftil)acetamida;
219. 2-(3-amino-2-naftil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
220. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi-2-naftil)acetamida;
221. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxi- -naftil)acetamida;

222. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-hidroxi- -naftil)acetamida;
223. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-[(2-furilmetil)sulfonil]-2-tiofenocarboxamida;
224. 3-amino-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;
225. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(fenilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
226. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(metilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
227. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
228. 3-amino-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(propilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
229. 3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
230. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(isopropilsulfonil)-2-tiofenocarboxamida;
231. 4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida;
232. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(pirrolidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
233. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-pirrolidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
234. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-piperidinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
235. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(1-piperidinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
236. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
237. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-morfolinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
238. 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

239. 4'- {2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-N-[2-(4-metil- 1-piperazinil)propil][1,1'-bifenil]-4-carboxamida;
240. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(3,4-dimetilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
241. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
242. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
243. 4-(4-clorobenzoil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
244. 4-(ciclohexilcarbonil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
245. metil 5-(5-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil})-1H-pirrol-3-il)-5- oxopentanoato;
246. 4-acetil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
247. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-(2,6-dimetoxibenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
248. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
249. N-(3-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
250. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;
251. 4-bromo-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirrol-2-carboxamida;
252. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-4-(3-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
253. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-quinoxalinacarboxamida;
254. (1 R,2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2 fenilciclopropanocarboxamida;
255. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida;
256. 3-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
257. 4-benzoil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
258. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida;
259. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-morfolinocarboxamida;
260. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanamida;

261. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida;
262. 2-[5-(benciloxi)-1H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
263. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
264. (2S)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida;
265. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-difluorofenil)acetamida;
266. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida;
267. 2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
268. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metilfenil)acetamida;
269. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hidroxifenil)acetamida;
270. (2S)-2-amino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-feniletanamida;
271. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)propanamida;
272. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
273. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;
274. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-cloro-6-fluorofenil)acetamida;
275. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;
276. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[(2S)-2-aminopropanoiloximetil]fenil}acetamida;
277. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-bromometilfenil)acetamida;
278. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilfenil)acetamida;
279. (2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-feniletanamida;
280. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metilfenil)acetamida;
281. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(formilamino)-1,3-tiazol-4-il]-2(metoxiimino)etanamida;
282. 2-[5-(cloroacetil)-2-tienil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
283. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-(2-tienil)acetamida;
284. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
285. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;

286. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-difluorofenil)acetamida;
287. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-diclorofenil)acetamida;
288. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-hromofenil)acetamida;
289. 2-ciclohexil-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilacetamida;
290. (1R)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;
291. 2-cloro-N-(5-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
292. 9H-fluoren-9-il (2S)-2-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato;
293. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxi-2-difenil)acetamida;
294. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfanilfenil)acetamida;
295. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-bromofenil)acetamida;
296. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-dihidroxi-4-pirimidinil)acetamida;
297. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-3-nitrofenil)acetamida;
298. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamida;
299. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
300. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-acetilamino-2-fenil)acetamida;
301. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1-metilimidazol-4-il)acetamida;
302. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-nitrofenil)acetamida;
303. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-bromo-2-fenil)acetamida;
304. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxi-3-metoxifenil) acetamida;
305. (2S)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-feniletanamida;
306. 1-(4-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)ciclopentano carboxamida
307. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-trifluorometilfenil)acetamida;
308. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;
309. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenil)acetamida;
310. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidroxifenil)acetamida;
311. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)acetamida;

312. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,5-difluorofenil)acetamida;
313. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-benciloxycarbonil-2-fenilacetamida;
314. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metil-1-benzotien-2-il)acetamida;
315. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-butoxifenil)acetamida
316. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida,
317. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fluorofenil)acetamida;
318. N-(5-ciclohexil 1-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}encil)2-aminopentanodioato;
319. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
320. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)acetamida;
322. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxifenil)acetamida;
322. 2-ciclopentil-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;
324. (1S)-2-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxo-1-fenilacetato de etilo;
324. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fluoro-2-fenilacetamida;
325. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-furil)-2-oxoacetamida;
326. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamida;
327. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-trifluorometilfenil)acetamida,
328. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-metoxifenil)acetamida;
329. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetamida;
330. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-3-furanil)acetamida;
331. 2-cloro-2,2-bis(2-clorofenil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
332. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida;
333. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluorofenil)acetamida;
334. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metil-2-fenilpentanamida;
335. N-(5-ciclopropil-1H-pirazo 1-3-il)-2-(2-nitrofenil)acetamida;
336. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclopentano-1-carboxamida;
337. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-trifluorometoxifenil)acetamida;
338. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-etoxifenil)acetamida;
339. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

340. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)acetamida;
341. 2-(5-bromo-3-piridinil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
342. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)acetamida;
343. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-5-carboxamida;
344. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-dinitrofenil)acetamida;
345. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorofenilacetamida;
346. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida;
347. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-hidroxi-2-fenilpropanamida;
348. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida;
349. 2-{2-[(cloroacetil)amino]-1,3-tiazol-5-il} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(metoxiimino)etanamida;
350. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida;
351. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,6-difluorofenil)acetamida;
352. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dihidroxifenil)acetamida;
353. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4,6-trimetilfenil)acetamida;
354. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]acetamida;
355. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2,4-difluorofenil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida;
356. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metoxi-3-hidroxi-2-propilfenil)acetamida;
357. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
358. (2R)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)propanamida;
359. 2-{4-[(aminocarbonil)amino]fenil} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
360. 2-{4-[(2-amino-2-oxoetil)amino]fenil} -N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
361. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

362. 4-bromo-N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
363. 2-[2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1,3-tiazol-5-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
364. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(2-piridinilsulfanil)acetamida;
365. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)-2-(isopropilsulfanil)acetamida;
366. 2-(5-{[(4-clorofenil)sulfanil]acetil}-2-tienil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida,
367. 2-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
368. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-yodofenil)acetamida;
369. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-9H-xanteno-9-carboxamida;
370. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)acetamida;
371. 2-[2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-tiazol-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
372. N-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-1,3-tiazol-2-il)benzamida;
373. N-(5-ciclopropil-1H-1-pirazol-3-il)-2-(6-metoxi-2-naftil)acrilamida;
374. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-hidroxifenil)acetamida;
375. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3-di (2-tienil)-2-propenamida;
376. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(2-pirazinil)-1,3-tiazol-4-il]acetamida;
377. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dibromo-3-tienil)acetamida;
378. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3metilsulfonilaminofenil)acetamida;
379. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-metilsulfonilaminofenil) acetamida;
380. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]fenil} acetamida;
381. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil} acetamida;
382. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil} acetamida;

383. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil} acetamida;
384. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]acetamida;
385. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;
386. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,4-diclorofenoxi)acetamida;
387. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxi-2-metilpropanamida;
388. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-clorofenoxi)propanamida;
389. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-nitrofenoxi)acetamida;
390. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5-isopropil-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
391. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;
392. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metil-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida;
393. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-cromen-6-il]acetamida;
394. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-3-il)butanamida;
395. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]hexanamida;
396. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenil-3-(4-piridinil)propenamida;
397. 2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)butanamida;
398. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;
399. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]butanamida;
400. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-(2S)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida;
401. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-amino-4-fenil-1H-1,2,3-tiazol-1-il)fenil]acetamida;
402. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]pentanamida;

403. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-benciloxifenil)acetamida;
404. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2- {4-[(3,3-dietil-4-oxo-2 azetidini)oxi]fenil} acetamida;
405. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-1-il)acetamida;
406. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-piridilsulfanil)acetamida;
407. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
408. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(tetrazol[1,5-b]piridazin-6-ilsulfanil)acetamida;
409. 2-[1, 1'-bifenil]-4-il-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-hidroxiacetamida;
410. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-ciclohexeno-1-carboxamida;
411. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2H-piran-4-carboxamida;
412. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-bromo-2,2-difenilpropanamida;
413. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,4-bis(4-metilfenil)-3-butenamida;
414. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida;
415. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-nitrofenil)-2-butenamida;
416. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3,4-dihidro-1-naftil)butanamida;
417. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,3,6-trifluorofenil)acetamida;
418. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)- 1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
419. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenil- 1,4-benzodioxina-2-carboxamida;
420. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxamida;
421. N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo- 1,2-dihidro-4-quinolinacarboxamida;
422. 2-anilino-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;
423. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
424. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
425. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
426. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
427. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(pentafluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

428. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-(trifluorometoxi)[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
429. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-carboxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
430. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil-4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
431. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fluoro-3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
432. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
433. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-acetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
434. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
435. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
436. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
437. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
438. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
439. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
440. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(5'-fluoro-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
441. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',5'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
442. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
443. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
444. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
445. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-((4'-metiltio)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;

446. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-cloro-4'-fluoro-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
447. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-acetil-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
448. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-etil-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
449. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-etoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
450. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
451. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-etoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
452. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',5'-difluoro-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
453. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',4'-dimetoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
454. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dimetil-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
456. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(trifluorometoxi)[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
457. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-difluoro-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
457. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-terc-butil-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
458. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-acetamido[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
459. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-trifluorometil-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
460. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-(hidroximetil)[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
461. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-nitro-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
462. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-(hidroximetil)[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
463. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-cloro-[1, 1'-bifenil]-4-il)acetamida;
464. 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
465. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1-naftil)fenil]acetamida;

466. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-naftil)fenil]acetamida;
467. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-furil)fenil]acetamida;
468. 2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
469. 2-[4-(5-cloro-2-tienil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
470. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-tienil)fenil]acetamida;
471. 2-[4-(1-benzofuran-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
472. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-tienil)fenil]acetamida;
473. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-({ [5-(dimetilamino)-1-naftil]sulfonil } amino)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
474. 2-[4-(1-benzotien-2-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
475. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;
476. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-tienil)fenil]acetamida;
477. Acido 5-(4-[12-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil]fenil)-2-furóico;
478. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
479. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
480. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-furil)fenil] acetamida;
481. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-3-tienil)fenil]acetamida;
482. Acido [5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il]acético;
483. 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)triptofan;
484. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil] acetamida;
485. 1-acetil-5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil} fenil)-1H-indol-3-il acetato;
486. 2-[4-(2-amino-4-hidroxi-6-metil-5-pirimidinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
487. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-pirimidinil)fenil]acetamida;
488. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida;
489. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-nitro-2-piridinil)fenil]acetamida;
490. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-amino-3-piridinil)fenil]acetamida;

491. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-piridinil)fenil]acetamida;
492. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-quinolinil)fenil]acetamida;
493. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-isoquinolinil)fenil]acetamida;
494. Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)nicotínico;
495. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-5-pirimidinil)fenil]acetamida;
496. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-piridinil)fenil]acetamida;
497. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-acetil-2-tienil)fenil]acetamida;
498. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(9H-purin-6-il)fenil]acetamida;
499. 2-[4-(1-benzotien-3-il)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
500. 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-1H-indol-3-il acetato;
501. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)fenil]acetamida;
502. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-cloro-3-tienil)fenil]acetamida;
503. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
504. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida;
505. 2-[4-(6-amino-5-nitro-3-piridinil)fenil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
506. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-piridinil)fenil]acetamida;
507. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
508. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida;
509. Acido 5-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-2-tiofeno;
510. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-piridinil)fenil]acetamida;
511. Acido 6-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-2-piridinacarboxílico;
512. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2,4-dicloro-5-pirimidinil)fenil]acetamida;

513. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(4-metil-3-tienil)fenil]acetamida;
514. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-formil-2-furil)fenil]acetamida;
515. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)fenil]acetamida;
516. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-quinolinil)fenil]acetamida;
517. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
518. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-metil-2-piridinil)fenil]acetamida;
519. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(1H-indol-7-il)fenil]acetamida;
520. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-3-piridinil)fenil]acetamida;
521. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-amino-9H-purin-6-il)fenil]acetamida;
522. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil]acetamida;
523. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(6-fluoro-3-piridinil)fenil]acetamida;
524. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4'-(etilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
525. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3',4'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
526. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'hidroxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
527. Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-3-il)-2-propenóico;
528. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[3'-trifluorometil][1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
529. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
530. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[2'-(metilsulfanil)[1,1'-bifenil]-4-il]acetamida;
531. Acido 4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;
532. Acido 3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il)propanóico;

533. 2-[4'-(benciloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
534. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2',3'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
535. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-isopropil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
536. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(3-formil-2-furil)fenil]acetamida;
537. Acido (2E)-3-(4'-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}[1,1'-bifenil]-4-il)-2-propenóico;
538. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-{4'-[(E)-2-nitroetil][1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
539. 2-(4'-clorol[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
540. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
541. 2-(4'-fenil[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
542. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4'-fenoxi[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
543. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
544. 2-(3°Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
545. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(3'-formil[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida;
546. terc-butil 2-(4-{2-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-oxoetil}fenil)-1H-pirrol-carboxilato;
547. 2-(3'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
548. N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(4-di benzo[b,d]furan-4-ilfenil)acetamida;

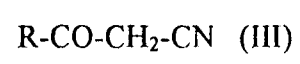
o una sal resultante farmacéuticamente aceptable.

21. Un proceso para preparar el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, o la sal farmacéuticamente aceptable resultante, que comprende:

(a) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)

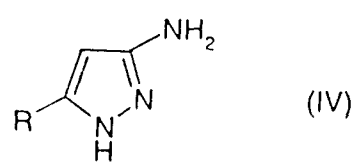


donde R es como se definió en la Reivindicación 14 y R₂ es un grupo alquil, con acetonitrilo en presencia de un agente básico, para obtener un compuesto representado por la fórmula (III):



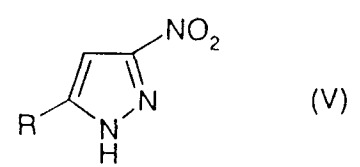
donde R es como se definió arriba;

(b) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con hidrato de hidrazina para obtener un compuesto representado por la fórmula (IV):



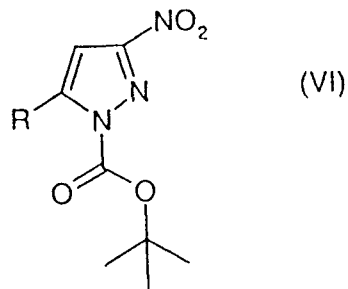
donde R es como se definió arriba;

(c) oxidar un compuesto representado por fórmula (IV) para obtener un compuesto representado por la fórmula (V):



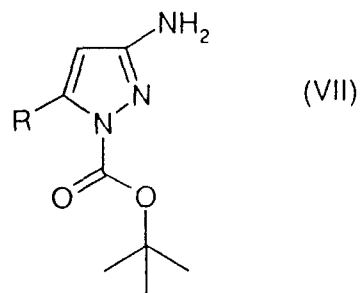
donde R es como se definió arriba;

(d) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V) con anhídrido terc-butoxicarbonil (Boc₂O) para obtener un compuesto representado por la fórmula (VI):



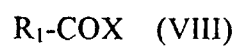
donde R es como se definió arriba;

(e) reducir un compuesto representado por la fórmula (VI) para obtener un compuesto representado por la fórmula (VII)

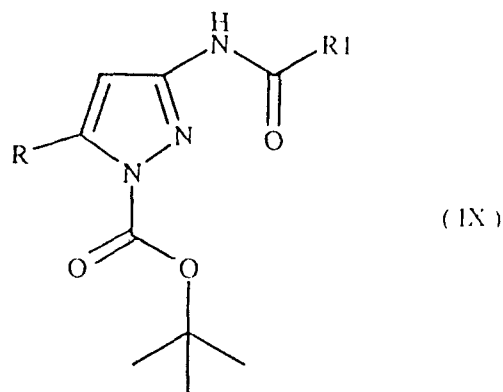


donde R es como se definió arriba

(f) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VII) con un compuesto representado por la fórmula (VIII)



donde X es hidroxilo o un grupo saliente apropiado y R_1 es como se definió en la Reivindicación 14, para obtener un compuesto representado por la fórmula (IX)



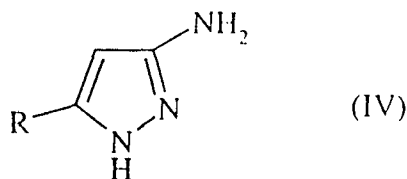
~~151~~

donde R y R₁ son como se definió arriba; y

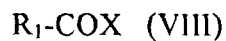
(g) hidrolizar un compuesto representado por la fórmula (IX) en un medio ácido para obtener un compuesto de fórmula (I), donde R y R₁ son como se definió arriba.

22. Un proceso para preparar el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, o la sal farmacéuticamente aceptable resultante, que comprende:

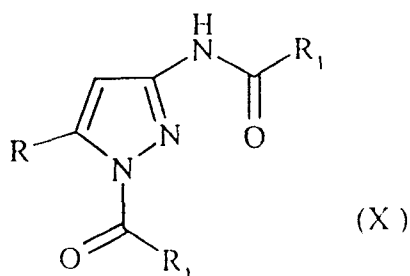
(a) reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



con un compuesto representado por la fórmula (VIII):



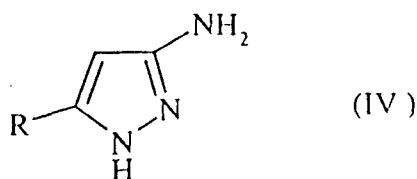
donde R y R₁ son como se definió en la Reivindicación 14 y X es hidroxilo o un grupo saliente apropiado tal como cloro o bromo, para obtener un compuesto representado por la fórmula (X):



donde R y R₁ son como se definió arriba; y

(b) hidrolizar selectivamente un compuesto de fórmula (X) en un medio básico, para obtener un compuesto representado por la fórmula (I)

23. Un proceso para preparar el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14 o la sal farmacéuticamente aceptable resultante, que comprende reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):

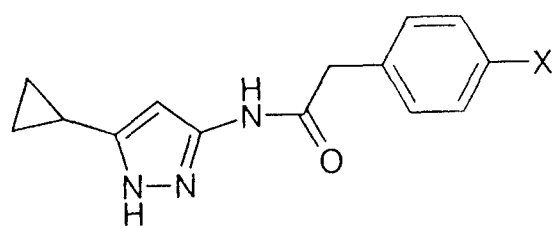


con un compuesto representado por la fórmula (XI):

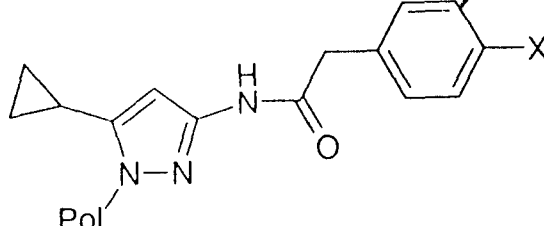


en donde R y R₁ son como se definió en la Reivindicación 14.

24. Un proceso para preparar el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14, o la sal farmacéuticamente aceptable resultante, que comprende reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es un grupo 4-halógeno-fenilacetil, o una forma polímero soportada del mismo (Ib)

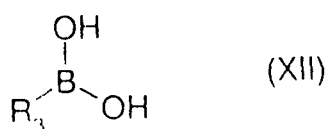


(I)



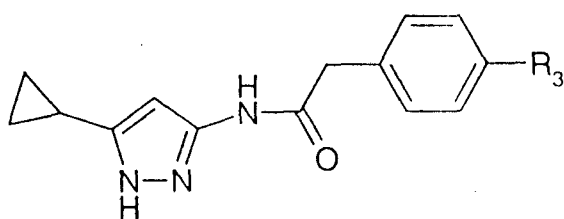
(Ib)

en donde X es un átomo halógeno tal como bromo o yodo, con un compuesto de fórmula (XII)

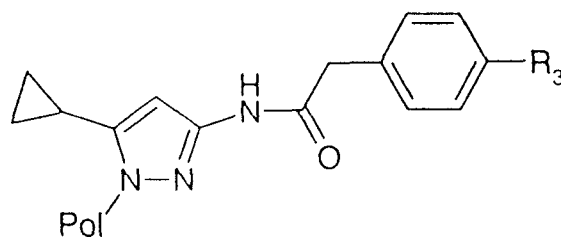


(XII)

donde R₃ es un grupo aril, para obtener un compuesto de la fórmula (I) en donde R₃ es aril, o una forma polímero soportada del mismo (Ib)



(I)



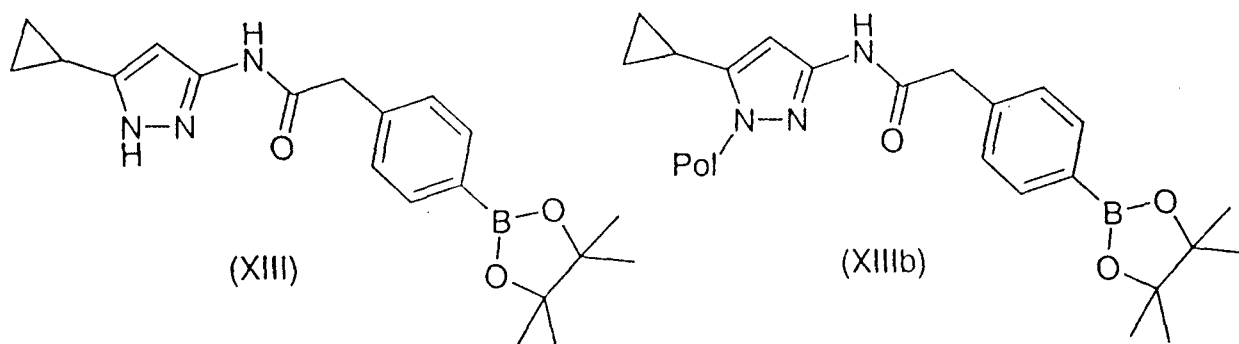
(Ib)

y, en el caso de un compuesto polímero soportado (Ib), hidrolizándolo por tratamiento ácido para obtener un compuesto de fórmula (I).

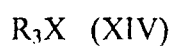
25. Un proceso para preparar el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14o la sal farmacéuticamente aceptable resultante, que comprende:

a) reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R₁ es un grupo 4-halogeno-fenilacetil, o una forma polímero soportada del mismo (Ib) con un ester pinacol

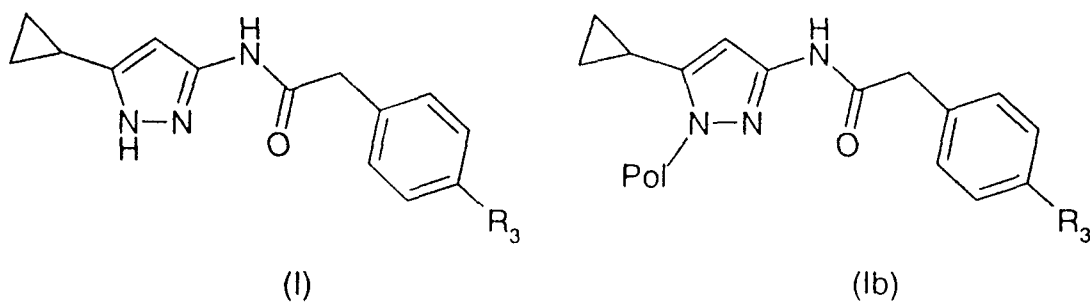
de un compuesto diboro, para obtener un compuesto de fórmula (XIII) o una forma polímero soportada del mismo (XIIIb)



b) reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) o una forma polímero soportada del mismo (XIIIb) con un compuesto de fórmula (XIV)



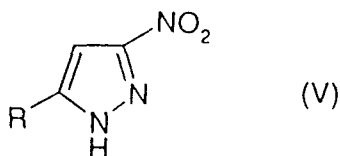
donde R_3 es aril y X es bromo o yodo, para obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R_3 es aril o una forma polímero soportada del mismo (Ib)



c) y, en el caso de un compuesto polímero soportada del mismo (Ib), hidrolizándolo por tratamiento ácido para obtener un compuesto de fórmula (I)

26. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 25, que comprende además convertir el derivado de 3-amino-pirazol representado por la fórmula (I) en otro derivado representado por la fórmula (I), y / o en una sal resultante.

27. Un compuesto representado por la fórmula (V):



en donde R es un grupo cicloalquil C₃-C₆ opcionalmente substituido con un grupo alquil C₁-C₆ recto o ramificado.

28. Una composición farmacéutica, que comprende el derivado de 3-amino-pirazol de la Reivindicación 14 y por lo menos un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 28 que comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.
30. Un producto que comprende un compuesto de la Reivindicación 14 o una composición farmacéutica resultante como se definió en la Reivindicación 28 y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticáncer.
31. Un compuesto como se definió en la Reivindicación 14 para uso como un medicamento.

- 32.** Uso de un compuesto como se definió en la Reivindicación 14 en la manufactura de un medicamento con actividad antitumoral.

Se retiraron los folios 163 y
164 correspondientes a la
hoja para el archivo temático y a
hoja para el archivo de propietario
del 202010
Junio 23/60

NOTA

Se retiró el folio 165= Extracto para publicación



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 162 + 125 []
- Resumen 9 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00033587 00000000

Folios: 164

Fecha (AMD): 2020-05-10 15:33:03

Fecha Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-CD Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-33587.

Fecha: 12 de Mayo del 2000.

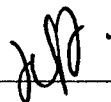
Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de Protocolo N^o 305, obra el poder
N^o 17.109 conferido por PHARMACIA &
UPJOHN COMPANY

domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan. E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.
Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado .

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 2000-33587

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de Enero del 2000).

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

Radicación no 00 - 33587

Concepto Técnico no 961 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/415 // 31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 23/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

109/66

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 961

EXPEDIENTE N° 0-33587

IPC A61K 31/415 // 31/16

En la reivindicación 27 se debe especificar claramente que el compuesto que se desea proteger en dicha reivindicación corresponde a un compuesto intermediario en la síntesis de los compuestos de la invención. Esto con el fin de que se pueda observar claramente la unidad de invención entre las reivindicaciones.

Debe tenerse en cuenta que para que el producto que se desea proteger en la reivindicación 30 conserve el requisito de unidad de invención, el compuesto de la reivindicación 14 o la composición de la reivindicación 28 y los agentes quimioterapéuticos deben hacer parte de la misma preparación. Es decir, dichos componentes no deben encontrarse por separado en el producto que se desea proteger. Por este motivo, debe revisarse y corregirse la reivindicación 30.

Debe tenerse en cuenta que el uso como tal no es patentable en Colombia. Por este motivo, la reivindicación 32 debe modificarse de forma tal que no se reivindique el uso de un compuesto de la invención, sino el compuesto como tal.

Al corregir las reivindicaciones se debe anexar un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm

Santa Fe de Bogotá D.C., 23 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 2000-33587

AUTO 1502

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor JOSE ANTONIO LLOREDA como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

171163

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00033587 00000001

Folios: 86

Fecha (AMD): 2000-07-19 15:58:26

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-PHARMACIA & UPJOHN SpA Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Solicitud de Patente de Invención para "DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPACION Y USO COMO AGENTES ANTITUMORALES".-Clase A.61.- Expediente número 00-033.587.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 10 de Mayo de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud estadinense número 09/372.831 de 12 de Agosto de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;
 - (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora María Luisa Brigard de Restrepo quien elaboró la traducción de las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud estadinense número 09/372.831 de 12 de Agosto de 1999;
 - (3) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 088535 de 30 de Junio de 2000;
 - (4) Traducción Oficial No. 163, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número

169 172

090327 de 5 de Julio de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso;

- (5) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 088537 de 30 de Junio de 2000; y
- (6) Traducción Oficial No. 164, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 195055 de 6 de Julio de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

17 173

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

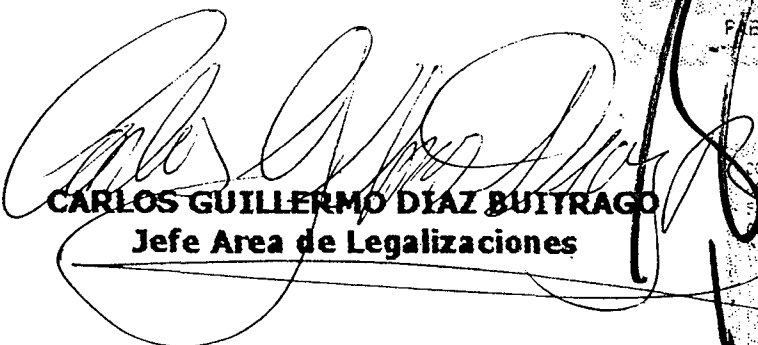
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

C E R T I F I C A

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **MARIA LUISA DE BRIGARD DE RESTREPO**, como traductora e intérprete oficial para los idiomas **INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES**, según resolución 0793 del 21 de marzo de 1958

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identificó con cédula de ciudadanía No. 20.024.691 expedida en Santa Fe de Bogotá

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C. a los veinticinco (25) días de marzo de 1999


CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

PABLO MENDEZ BARRAJAS

13 ABR 1999

PABLO MENDEZ BARRAJAS

Pharmacia

00033.587

175

171

TRADUCCION OFICIAL No. 5.734

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. -

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A CUANTOS LLEGAREN LAS PRESENTES:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

TRADUCCION OFICIAL No. 5.734
Brigada de Resguardo
Miguel Ángel Rodríguez
Miguel Ángel Rodríguez
Miguel Ángel Rodríguez

Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica de los Estados Unidos

1º de mayo del 2000

POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE ANEXA AQUI SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL , TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO QUE SATISFACEN LOS REQUISITOS PARA QUE SEA OTORGADA UNA FECHA DE REGISTRO SEGUN 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/372,831

FECHA DE REGISTRO: 12 de agosto de 1999.

Por Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA

(Firma)

W. MONTGOMERY

Funcionario Certificador

Sello: OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA - ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA -

175
172

TRANSMISION OFICIAL NO. 5,734

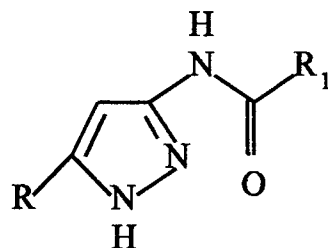
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

12 de agosto de 1999

REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar desórdenes de proliferación de células asociados con una célula alterada dependiente de actividad de quinasa, que comprende:

administrar a un mamífero necesitado de ello una cantidad efectiva de un compuesto representado por la fórmula (1)



(1)

176
173

en donde:

R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₃-C₆ recto o ramificado; y

5.734
Marta Luján Sánchez de Rosendo
Interprete Oficial
C. 0702 del Min. de Justicia

R₂ es un grupo alquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, carbonilalquilo, ariloxialquilo o alquenilarilo recto o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos escogidos entre el grupo constituido por cicloalquilo, hidroxilo, tioalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxicarbonilamino, alcoxicarbonilalquilamino, carbonilalquilo, sulfonilalquilo, alcoxicarbonilo, carboxi, halógeno, nitro, oxiarilo, tioarilo, sulfonilarilo, N-alquil-piperazinilo, piperidinilo, 4-morfolino, aminoarilo, ciano, alquilo, arilo, oxo, haloarilo, haloarilalquilo, haloariloxi, halosulfonilarilo, aminosulfonilo, carbonilamino, carbonilarilo, alquilo perfluorado, y grupos alcoxi perfluorados;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El método de la Reivindicación 1 en el que el desorden de proliferación de células es escogido entre el grupo constituido por cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.

177
174

3. El método de la Reivindicación 2 en el que el cáncer es escogido entre el grupo constituido por carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linaje mieloide o linfoide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central o periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de la tiroides y sarcoma de Kaposi.

4. El método de la Reivindicación 1 en el que el desorden de proliferación de células es escogido entre el grupo constituido por hiperplasia prostática benigna, poliposis de adenomatosis familiar, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con arteroesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgica.

5.734
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
No. 0789 del M.I.S.S. Jueves

5. El método de la Reivindicación 1 que proporciona inhibición de angiogenesis y metástasis tumoral.

6. El método de la Reivindicación 1 que proporciona inhibición del ciclo celular o inhibición dependiente de cdk/ciclina.

7. El método de la Reivindicación 1 que comprende además someter al mamífero necesitado de ello a una terapia de irradiación o un régimen de quimioterapia en combinación con un agente, por lo menos, citostático o citotóxico.

8. El método de la Reivindicación 1 en el que el mamífero necesitado del

178
175

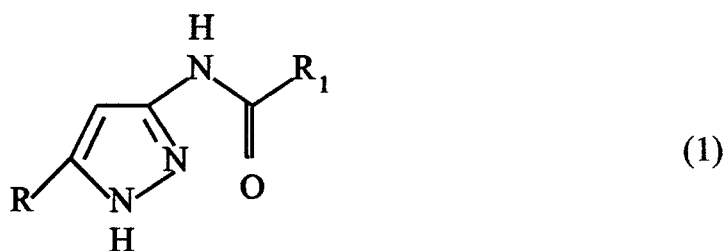
mismo es un humano.

9. El método de la Reivindicación 1 en el que R es un grupo cicloalquilo y R¹ es alquilo C₁-C₄, fenilo, alquilfenilo, o un grupo heteroarilo o heteroalquilo de 5 o 6 miembros que está además opcionalmente sustituido con dichos grupos.

10. El método de la Reivindicación 1 en el que R es un grupo cicloalquilo y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, fenilo o alquilfenilo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, fenilo o un heterociclo opcionalmente benzocondensado.

5734
MARCA REGISTRADA OFICIAL NO.
Marta Luisa Rodríguez de Rodríguez
Interpretación Oficial
del 17 de mayo de 2000

11. Un derivado de 3-amino-pirazola representado por la fórmula (1)



en donde:

R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₃-C₆ recto o ramificado; y

R₂ es un grupo alquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo, arilo, arilalquilo,

178
176

carbonilalquilo, ariloxialquilo o alquenilarilo recto o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos escogidos entre el grupo constituido por cicloalquilo, hidroxi, tioalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilamino, alcoxycarbonilalquilamino, carbonilalquilo, sulfonilalquilo, alcoxycarbonilo, carboxi, halógeno, nitro, oxiarilo, tioarilo, sulfonilarilo, N-alquil-piperazinilo, piperidinilo, 4-morfolino, aminoarilo, ciano, alquilo, arilo, oxo, haloarilo, haloarilalquilo, haloariloxi, halosulfonilarilo, aminosulfonilo, carbonilamino, carbonilarilo, alquilo perfluorado, y 734 grupos alcoxi perfluorados;

o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo.

MADECO S.A. OFICIAL NO. 5.734
Marta Luisa Brizuela de Rodríguez
Interprete Oficial
del Poder Judicial de la Federación

12. El derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 11 en el que el grupo arilo es un grupo fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, bifenilo, benzocicloalquilo, benzoheterociclilo, quinoxalilo, indolilo, o pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo o pirimidilo opcionalmente benzocondensado.

13. El derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 11 en el que R es un grupo cicloalquilo y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, fenilo o alquilfenilo o un grupo heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 o 6 miembros que está además opcionalmente sustituido con dichos grupos.

14. El derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 11 en el que R es un grupo cicloalquilo y R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, fenilo o alquilfenilo que está

180
177

opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, fenilo o un heterociclo opcionalmente benzocondensado.

15. El derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 14 en el que el heterociclo opcionalmente benzocondensado es piridina, pirrola, tiofeno, tiazola, isoxazola, furano, piperidina o morfolina.

16. El derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 14 que es escogido entre el grupo constituido por:

PROCESO OFICIAL No. 5.734
Maria Luisa Brizuela de Rostro
Intérprete Oficial
Jefe del MIA de Justicia

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difenilacetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[4-(dimetilamino)fenil]acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-fenilciclopropanocarboxamida;

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

178 181

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-fenilpropanamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1H-indol-3-il)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetamida;

RESOLUCION OFICIAL No. 5.734
Marta Luisa Briceño de Restrepo
Ingeniera Oficial
del ODS del Min. de Salud

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)acetamida;

2-(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

2-(1-benzotiofen-3-il)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-ciclopentilpropanamida;

2-(4-clorofenil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-4-fenilbutanamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2,3-dihidro-1H-iden-5-il)acetamida;

182
179

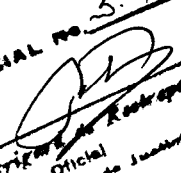
3-(2-clorofenoxi)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)propanamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-2-fenilacetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-metilfenil)acetamida;

2-[1,1'-bifenil]-4-il-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-clorofenil)acetamida;

TRANSDUCCION OFICIAL No. 5.7341

Maria Luisa Brizuela de Roldan
Intérprete Oficial
de 1702 del Min. de Justicia

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(1-naftil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-clorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-fluorofenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(4-trifluorometilfenil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-metoxi-2-fenilacetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-1-indanocarboxamida;

183
180

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-(3-tienil)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)biciclo[4.2.0]octa-1.3.5-trieno-7-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-3-butenamida;

5-[(4-clorofenil)sulfonil]-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fenoxibenzamida;

4-bromo-N-(5-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-benzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-bromobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,3-dimetilbutanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-yodobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-naftamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-cianobenzamida;

MANIFIESTO OFICIAL No. 5.734
Maria Luisa Brizuela de Restrepo
Interprete Oficial
Cm. No. 0703 del Min. de Justicia

184
181

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,3-benzadioxol-5-carboxamida;

3-(2-clorofenil)N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-propenamida;

2.5-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-tiofenocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(propilsulfanil)nicotinamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,2,5,7-tetrametil-1-oxo-4-indanocarboxamida;

TRANSACCION OFICIAL No. 5734
Luis Enrique de Rostro
Escritura Oficial
del 07 de Mayo de 1988

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-piridinocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-adamantanocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-metilbenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenoxiacetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilacetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-ciclopentancarboxamida;

185
182

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-tienil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-diclorobenzamida;

2-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-metilisonicotinamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-izoxazolacarboxamida;

2,4-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-difluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,4-diclorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2,6-diclorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metoxibanzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-metilbenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzamida;

PROCESO OFICIAL No. 5.724
Marta Luisa Brizuela de Restrepo
Interprete Oficial
Cm No 0702 del Mta de Justicia

186
183

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-clorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-metilbenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-fluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-trifluorometilbenzamida;

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 5-734
Marta Luisa Rodríguez de Rueda
Intérprete Oficial
Calle No. 1723 del Barrio de San Juan

Metil-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]4-oxobutanoato;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-cianobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-naftamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-quinoxalinocarboxamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-difluorobenzamida;

184
~~187~~

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-difluorobenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,5-dimetoxibenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-(2,5-dimetoxifenil)acetamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-etoxibenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dimetoxibenzamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-fenilbutanamida;

N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida;

3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

2-(4-clorofenoxi)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)nicotinamida;

3-cloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)acetamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

RESOLUCIÓN OFICIAL No. 5.734

María Luisa Brizuela de Restrepo
Intérprete Oficial
del MTC del MIA de Justicia

185
~~188~~

4-cloro-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida;

Metil-4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}benzoato;

Acido 4-{[(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)amino]carbonil}benzóico;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-bromobenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3,4-diclorobenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-bromobenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-metoxibenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-3-trifluorometilbenzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-4-metoxibenzamida;

REGISTRO OFICIAL No. 5.734

María Luisa Brizuela de Restrepo
Intérprete Oficial
del MIA de Justicia

186
489

4-butoxi-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1H-indola-2-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-2-[5-(2,6-difluorobencil)-2-metoxifenil]acetamida;

y

N¹-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)tereftalamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REGISTRO OFICIAL No. 5.734
[Firma]
María Luisa Brizuela Rodríguez
Interprete Oficial
No. 0783 del Min. de Justicia

17. Un procedimiento para preparar el derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II):



en donde

R corresponde a la definición dada en la Reivindicación 11, y

R₂ es un grupo alquilo,

190
187

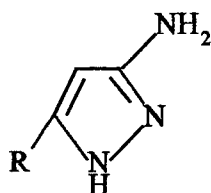
con acetonitrilo en la presencia de un agente básico, para producir un compuesto representado por la fórmula (III):



en donde R corresponde a la definición dada arriba;

(b) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con hidrato de hidrazina, para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):

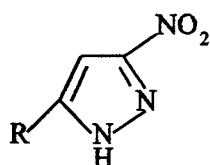
PROCESO OFICIAL No. 5734
Maria Luisa Brizuela de Restrepo
Interprete Oficial
No. 0708 del Min. de Justicia



(IV)

en donde R corresponde a la definición dada arriba;

(c) oxidar el compuesto representado por la fórmula (IV) para producir un compuesto representado por la fórmula (V):

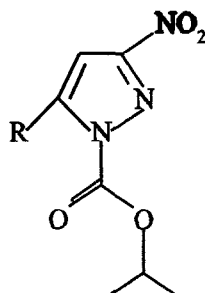


(V)

en donde R corresponde a la definición dada arriba;

191
188

(d) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (V) para producir un compuesto representado por la fórmula (VI):

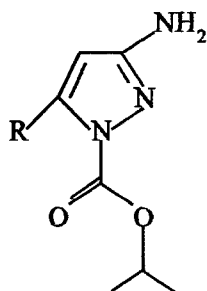


(VI)

PROBUCION OFICIAL No. 5.734
Marta Luisa B. de Rostro
Intérprete Oficial
No. 0702 del 06 de Junio

en donde R corresponde a la definición dada arriba;

(e) reducir el compuesto representado por la fórmula (VI) para producir un compuesto representado por la fórmula (VII):



(VII)

en donde R corresponde a la definición dada arriba;

(f) hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (VII) para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(VIII)

192
189

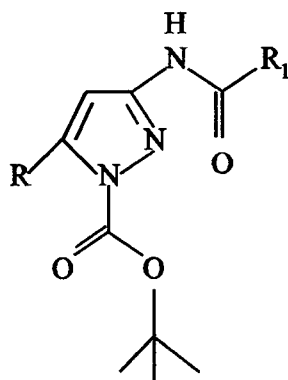
en donde

X es hidroxi. y

R^1 corresponde a la definición dada en la Reivindicación 11,

para producir un compuesto representado por la fórmula (IX);

TRANSACCION OFICIAL No. 5.739
[Signature]
María Luisa Brizuela de Rodríguez
Interprete Oficial
C. No. 0703 del M. de Justicia



(IX)

en donde R y R^1 corresponden a las definiciones dadas arriba; y

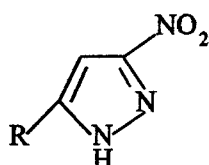
(g) hidrolizar el compuesto representado por la fórmula (IX) en un medio ácido, para producir un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R y R^1 corresponden a las definiciones dadas arriba.

18. El procedimiento de la Reivindicación 17 que comprende además convertir

193
190

el derivado de 3-amino-pirazola representado por la fórmula (I) en otro derivado representado por la fórmula (I), y/o en una sal del mismo.

19. Un compuesto representado por la fórmula (V)

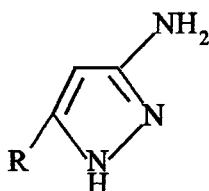


(V)
PAT. OFICIA. NO. 5.734
[Signature]
Marta Luisa Buitrago de Restrepo
Intérprete Oficial
del ICA de la Unión

en donde R es un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ recto o ramificado.

20. Un procedimiento para preparar el derivado de 3-amino-pirazola de la Reivindicación 11, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV):



(IV)

con un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

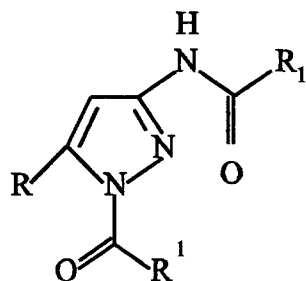
194
191

en donde

R y R¹ corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 11, y

X es hidroxilo o un grupo que sale adecuado,

para producir un compuesto representado por la fórmula (X):



PROSECUCION OFICIAL No. 5.734
Marta Luisa Briceño de Rostro
Interprete Oficial
del MIA de Justicia

(X)

en donde R y R¹ corresponden a las definiciones dadas arriba; y

(b) hidrolizar selectivamente el compuesto representado por la fórmula (X) en un medio básico para producir un derivado de (5)-amino-pirazola representado por la fórmula (I).

21. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de (5)-amino-pirazola de la Reivindicación 11 y al menos un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

195
192

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual queda copia en los archivos de esta oficina de traducciones, para su confrontación y a la que me remito.

Derechos de Traducción: \$193.500,00

BOGOTA, 5 DE JULIO DEL 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 5.7.34
Maria Luisa B de Restrepo
Maria Luisa Brigid de Restrepo
Intérprete Oficial
Cant. No. 0122 del Min. de Justicia

196
193

PA 239878

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

May 01, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/372,831

FILING DATE: August 12, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

08/12/99

UTILITY
PATENT APPLICATION
TRANSMITTAL

(See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents)

Attorney Docket No.

0769-0435-0X

First Inventor or Application Identifier

Paolo PEVARELLO

Title

3(5)-AMINO-PYRAZOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS ANTITUMOR AGENTS

09/372831

U.S. PTO

09/372831

197

194

APPLICATION ELEMENTS

See MPEP chapter 600 concerning utility patent application contents

ADDRESS TO:

Assistant Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, DC 20231

1. ☒ Fee Transmittal Form (e.g. PTO/SB/17)
(Submit an original and a duplicate for fee processing)
2. ☒ Specification Total Pages
3. ☐ Drawing(s) (35 U.S.C. 113) Total Sheets
4. ☐ Oath or Declaration Total Pages
- a. ☐ Newly executed (original or copy)
- b. ☐ Copy from a prior application (37 C.F.R. §1.63(d))
(for continuation/divisional with box 15 completed)
- i. ☐ DELETION OF INVENTOR(S)
Signed statement attached deleting inventor(s) named
in the prior application, see 37 C.F.R. §1.63(d)(2) and
1.33(b).
5. ☐ Incorporation By Reference (usable if box 4B is checked)
The entire disclosure of the prior application, from which a copy of
the oath or declaration is supplied under Box 4B, is considered to be
part of the disclosure of the accompanying application and is hereby
incorporated by reference therein.

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

6. ☐ Assignment Papers (cover sheet & document(s))
7. ☐ 37 C.F.R. §3.73(b) Statement (when there is an assignee) ☐ Power of Attorney
8. ☐ English Translation Document (if applicable)
9. ☐ Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 ☐ Copies of IDS Citations
10. ☐ Preliminary Amendment
11. ☒ White Advance Serial No. Postcard
12. ☐ Small Entity Statement(s) ☐ Statement filed in prior application. Status still proper and desired.
13. ☐ Certified Copy of Priority Document(s) (if foreign priority is claimed)
14. ☒ Other: List of Inventors' Names and Addresses

15. If a CONTINUING APPLICATION, check appropriate box, and supply the requisite information below:

☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation-in-part (CIP) of prior application no.:
Prior application information: Examiner: Group Art Unit:

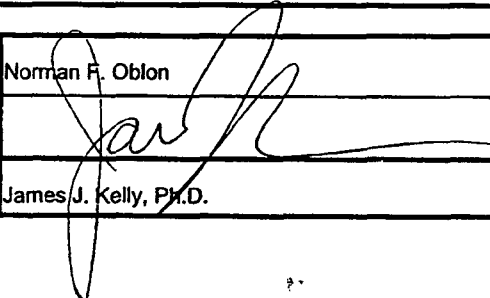
16. Amend the specification by inserting before the first line the sentence:

☐ This application is a ☐ Continuation ☐ Division ☐ Continuation-in-part (CIP)
of application Serial No. Filed on

☐ This application claims priority of provisional application Serial No. Filed

17. CORRESPONDENCE ADDRESS

OBLON, SPIVAK, MCCLELLAND, MAIER & NEUSTADT, P.C.
FOURTH FLOOR
1755 JEFFERSON DAVIS HIGHWAY
ARLINGTON, VIRGINIA 22202
(703) 413-3000
FACSIMILE: (703) 413-2220

Name:	Norman F. Oblon	Registration No.:	24,618
Signature:		Date:	8/12/99
Name:	James J. Kelly, Ph.D.	Registration No.:	41,504

198
195

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Paolo PEVARELLO et al

FILING DATE: Herewith

FOR: 3(5)-AMINO-PYRAZOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS ANTITUMOR AGENTS

LIST OF INVENTORS' NAMES AND ADDRESSES

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

Listed below are the names and addresses of the inventors for the above-identified patent application.

- | | |
|--|---|
| 1. Paolo PEVARELLO
Piazza San Pietro in Ciel
d'Oro 7/A, 27100 Pavia, Italy | 2. Paolo ORSINI
Via Don Reina 7, 21013 Gallarate
Varese, Italy |
| 3. Gabriella TRAQUANDI
Via F. Cilea 106, 20151
Milan, Italy | 4. Mario VARASI
Via Moncucco 24/A, 20142
Milan, Italy |
| 5. Edward L. FRITZEN
4075 Prestwick Drive
Portage, Michigan 49024 | 6. Martha A. WARPEHOSKI
7600 Curry Lane
Portage, Michigan 49024 |
| 7. Betsy S. PIERCE
4353 Sweet Cherry Lane
Kalamazoo, Michigan 49004 | |

A declaration containing all the necessary information will be submitted at a later date.

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Fourth Floor
1755 Jefferson Davis Highway
Arlington, Virginia 22202
Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 11/98)

Norman F. Oblon
Registration No. 24,618
James J. Kelly, Ph.D.
Registration No. 41,504

199
196

TITLE OF THE INVENTION

3(5)-AMINO-PYRAZOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS ANTITUMOR AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention:

The present invention relates to 3(5)-amino-pyrazole derivatives, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them, and to their use as therapeutic agents, particularly in the treatment of cancer and cell proliferative disorders.

Discussion of the Background

Several cytotoxic drugs such as, e.g., fluorouracil (5-FU), doxorubicin and camptothecins, damage DNA or affect cellular metabolic pathways and thus cause, in many cases, an indirect block of the cell cycle. Therefore, by producing an irreversible damage to both normal and tumor cells, these agents result in a significant toxicity and side-effects.

In this respect, compounds capable of functioning as highly specific antitumor agents by selectively leading to tumor cell arrest and apoptosis, with comparable efficacy but reduced toxicity than the currently available drugs, are desirable.

It is well known that progression through the cell cycle is governed by a series of checkpoint controls, otherwise referred to as restriction points, which are regulated by a family of enzymes known as the cyclin-dependent kinases (cdk). In turn, the cdks themselves are regulated at many levels such as, for instance, binding to cyclins.

The coordinated activation and inactivation of different cyclin/cdk complexes is necessary for normal progression through the cell cycle. Both the critical G1-S and G2-M transitions are controlled by the activation of different cyclin/cdk activities. In G1, both cyclin D/cdk4 and cyclin E/cdk2 are thought to mediate the onset of S-phase. Progression through S-phase requires the activity of cyclin A/cdk2 whereas the activation of cyclin A/cdk2 (cdk1) a cyclin B/cdk2 are required for the onset of metaphases. For a general reference for cyclins and cyclin-dependent kinases see, for instance, Kevin R. Webster et al, in Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, Vol. 7(6), 865-887.

200
197

Checkpoint controls are defective in tumor cells due, in part, to dysregulation of cdk activity. For example altered expression of cyclin E and cdks has been observed in tumor cells, and deletion of the cdk inhibitor p27 KIP gene in mice has been shown to result in a higher incidence of cancer.

5 Increasing evidence supports the idea that the cdks are rate-limiting enzymes in cell cycle progression and, as such, represent molecular targets for therapeutic intervention. In particular, the direct inhibition of cdk/cyclin kinase activity should be helpful in restricting the unregulated proliferation of a tumor cell.

SUMMARY OF THE INVENTION

10 It is an object of the invention to provide compounds which are useful in treating cell proliferative disorders associated with an altered cell dependent kinase activity. It is another object to provide compounds which have cdk/cyclin kinase inhibitory activity.

15 It is another object of the invention to provide compounds which are useful in therapy as antitumor agents but lack, in terms of both toxicity and side effects, the drawbacks associated with currently available antitumor drugs discussed above.

20 The present inventors have now discovered that 3-amino-pyrazoles are endowed with cdk/cyclin kinase inhibitory activity and are thus useful in therapy as antitumor agents and lack, in terms of both toxicity and side effects, the aforementioned drawbacks associated with currently available antitumor drugs.

25 More specifically, the 3-amino-pyrazoles of the invention are useful in the treatment of a variety of cancers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell-lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum,

30

20T
198

keratoctanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

Due to the key role of cdk5 in the regulation of cellular proliferation, the 3-amino-pyrazole derivatives are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for example, benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

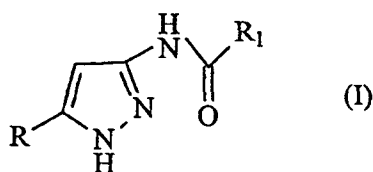
The compounds of the invention may be useful in treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdk5 is involved in the phosphorylation of tau protein (J. Biochem. 117, 741-749, 1995).

The compounds of this invention, as modulators of apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders.

The compounds of this invention may be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis.

The compounds of the invention may also act as inhibitor of other protein kinases, e.g., protein kinase C, her2, raf1, MEK1, MAP kinase, EGF receptor, PDGF receptor, IGF receptor, PI3 kinase, weel kinase, Src, Abl, and thus be effective in the treatment of diseases associated with other protein kinases.

Accordingly, the present invention provides a method for treating cell proliferative disorders associated with an altered cell dependent kinase activity, by administering to a mammal in need thereof an effective amount of a 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I):



where

R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted by a straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

202
199

R₁ is a straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl or arylalkenyl group, which may optionally be substituted by one or more groups selected from the group consisting of cycloalkyl, hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy-carbonylamino, alkoxy-carbonylalkylamino, alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, alkoxy-carbonyl, carboxy, halogen, nitro, aryloxy, arylthio, arylsulphonyl, N-alkyl-piperazinyl, piperidinyl, 4-morpholinyl, arylamino, cyano, alkyl, aryl, oxo, haloaryl, haloarylalkyl, haloaryloxy, haloarylsulphonyl, aminosulphonyl, aminocarbonyl, arylcarbonyl, perfluorinated alkyl and perfluorinated alkoxy groups; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

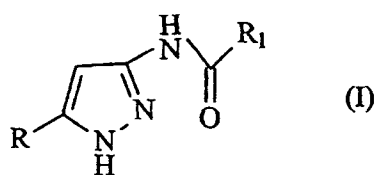
In a preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

Specific types of cancer that may be treated include carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, keratocanthoma, thyroid follicular cancer, and Kaposi's sarcoma.

In another preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

In addition, the inventive method provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition. The inventive method may also provide cell cycle inhibition or cdk/cyclin dependent inhibition.

The present invention also provides a 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I):



203
200

where

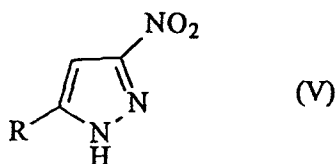
R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted by a straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

R₁ is a straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl or arylalkenyl group, which may be optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of cycloalkyl, hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy-carbonylamino, alkoxy-carbonylalkylamino, alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, alkoxy-carbonyl, carboxy, halogen, nitro, aryloxy, arylthio, arylsulphonyl, N-alkyl-piperazinyl, piperidinyl, 4-morpholinyl, arylamino, cyano, alkyl, aryl, oxo, haloaryl, haloarylalkyl, haloaryloxy, haloarylsulphonyl, aminosulphonyl, aminocarbonyl, arylcarbonyl, perfluorinated alkyl and perfluorinated alkoxy groups;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also includes methods of synthesizing the 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I). A pharmaceutical composition comprising the 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I) is also included in the present invention.

The present invention also includes a compound useful in the synthesis the 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I), which is represented by formula (V):



where R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted with a straight or branched C₁-C₆ alkyl group.

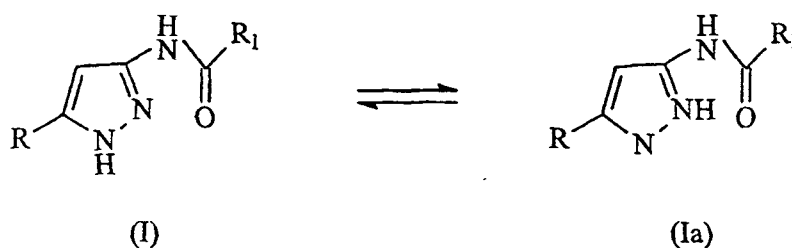
A more complete appreciation of the invention and many of the attendant advantages thereof will be readily obtained as the same becomes better understood by reference to the following detailed description.

204
201

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Several 3-amino-pyrazole derivatives are known as pesticides, herbicides or even as therapeutic agents. Among them are, as an example, heteroaryl-pyrazoles active as p38 kinase inhibitors (WO 98/52941, G.D. Searle and Co.) and other 3-amino-pyrazoles which inhibit protein kinases (WO 96/14843, COR Therapeutics, Inc.).

As will be readily appreciated, the unsubstituted ring nitrogen pyrazoles in the compounds of the invention are known to rapidly equilibrate, in solution, as admixtures of both tautomers:



Accordingly, in the present invention, where only one tautomer is indicated for the compounds of formula (I), the other, (Ia), is also within the scope of the present invention, unless specifically noted otherwise.

As used herein, unless otherwise specified, with the term halogen atom refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

As used herein, unless otherwise indicated, the terms alkyl and alkoxy include C₁-C₆ alkyl and C₁-C₆ alkoxy groups. The terms straight or branched C₁-C₆ alkyl or C₁-C₆ alkoxy include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy and the like.

Likewise, the terms alkylthio, alkylamino dialkylamino, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylamino alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, alkocarbonyl, N-alkyl-piperazinyl and the like, include groups where the alkyl and alkoxy moieties are C₁-C₆ alkyl or alkoxy groups.

Unless otherwise specified, with the term cycloalkyl includes a C₁-C₆ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl as well as cycloalkyl and bridged cycloalkyl groups with, e.g., up to 10 carbon atoms, e.g., an adamantane group.

205
202

The term aryl includes mono-, bi- or poly- carbocyclic or heterocyclic hydrocarbons with from 1 to 4 ring moieties, wherein at least one of the rings is aromatic, either fused or linked to each other by single bonds. Thus, these groups may have 5 to 20 carbon atoms. Preferably 6 to 20 carbon atoms.

5 The term heterocycle, hence encompassing heteroaromatic rings, includes a 5 or membered saturated or unsaturated carbocycle where one or more carbon atoms are replaced by one or more atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Example of preferred aryl groups include phenyl, 1-naphtyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, biphenyl, benzacycloalkyl, e.g., bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5,-triene, benzoheterocyclyl, 10 e.g., benzadioxolyl, quinoxalyl, indolyl, optionally benzocondensed pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl and the like.

The term haloaryl, haloarylalkyl, haloaryloxy and haloarylsulphonyl include an aryl, arylalkyl, aryloxy and arylsulphonyl group further substituted by one or more halogen atoms.

15 The term C₂-C₄ alkenyl includes a group selected from vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl and the like.

The term oxo refers to a carbonyl (>C = O) group.

The term perfluorinated alkyl and alkoxy group includes a C₁-C₄ alkyl or alkoxy group further substituted by more than one fluorine atom such as, for example, 20 trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2,2,2-pentafluoroethyl, trifluoromethoxy and the like.

As noted above, R₁ may be substituted. The R₁ group may be substituted with, for example, one, two or three, or more, of the substituents described above.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid 25 addition salts with inorganic or organic acids, e.g., nitric, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, perchloric, phosphoric, acetic, trifluoroacetic propionic, glycolic, lactic, oxalic, malonic, malic, maleic, tartaric, citric, benzoic, cinnamic, mandelic, methanesulphonic, isethionic and salicylic acid, as well as the salts with inorganic or organic bases, e.g., alkali or alkaline-earth metals, especially sodium, potassium, calcium or magnesium hydroxides, 30 carbonates or bicarbonates, acyclic or cyclic amines, preferably methylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine or piperidine.

206
603

The compounds of formula (I) may have asymmetric carbon atoms and may therefore exist either as racemic admixtures or as individual optical isomers.

Accordingly, the use as an antitumor agent of all possible isomers and their admixtures and of both metabolites and the pharmaceutically acceptable bio-precursors (otherwise referred to as pro-drugs) of the compounds of formula (I) are also within the scope of the present invention.

Preferred compounds of the invention of formula (I) are those where R is a cycloalkyl group and R₁ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl, phenylalkyl, 5 or 6 membered heteroaryl or heteroarylalkyl group, which may be optionally further substituted as described above.

Even more preferred compounds represented by formula (I) are those where R₁ is a C₁-C₄ alkyl group or a phenyl or phenylalkyl group optionally substituted by hydroxy, halogen, amino, alkoxy, alkoxycarbonyl, phenyl or by a heterocycle such as pyridine, indole, thiophene, thiazole, isoxazole, furan, piperidine and morpholine.

Examples of preferred compounds of the invention, which may be in the form of pharmaceutically acceptable salts, e.g., a hydrobromide or hydrochloride salt, include the following:

- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-diphenylacetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-nitrophenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-methoxyphenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[4-(dimethylamino)phenyl]acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide;
- 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-phenylpropanamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acetamide;
- 2-(5-chloro-1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
- 2-(1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyclopentylpropanamide;

207
204

- 2-(4-chlorophenyl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acetamide;
3-(2-chlorophenoxy)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)propanamide;
5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-oxo-2-phenylacetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methylphenyl)acetamide;
2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-chlorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-naphthyl)acetamide;
10 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methoxy-2-phenylacetamide;
15 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-1-indanecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-thienyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-3-butenamide;
5-[(4-chlorophenyl)sulphonyl]-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-2-
20 thiophenecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenoxybenzamide;
4-bromo-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-bromobenzamide;
25 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-iodobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-naphthamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-cyanobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide;
30 3-(2-chlorophenyl)-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-propenamide;
2,5-dichloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-thiophenecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(propylsulfanyl)nicotinamide;

208
205

- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2,5,7-tetramethyl-1-oxo-4-indanecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-pyridinecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-adamantancarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-methylbenzamide;
5 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenoxyacetamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylacetamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-cyclopentancarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-thienyl)acetamide;
10 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dichlorobenzamide;
2-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-methylisonicotinamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-isoxazolecarboxamide;
2,4-dichloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-fluorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorobenzamide;
15 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-chlorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-dichlorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-dichlorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methoxybenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzamide;
20 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-fluorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-chlorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethoxybenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methylbenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluorobenzamide;
25 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-trifluoromethylbenzamide;
Methyl 4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-4-oxobutanoate;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-cyclopropanecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-cyanobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-naphthamide;
30 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-quinoxalinecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-difluorobenzamide;

209
206

N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-difluorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethoxybenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2,5-dimethoxyphenyl)acetamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-ethoxybenzamide;
5 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dimethoxybenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylbutanamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide;
3-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-benzothiophene-2-carboxamide;
2-(4-chlorophenoxy)-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)nicotinamide;
10 3-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
4-chloro-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-benzothiophene-2-carboxamide;
15 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylpropanamide;
Methyl 4-[[[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]carbonyl]benzoate;
4-[[[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]carbonyl]benzoic acid;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-bromobenzamide;
20 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-bromobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methoxybenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-trifluoromethylbenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
25 4-butoxy-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[5-(2,6-difluorobenzyl)-2-methoxyphenyl]acetamide;
N¹-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)terephthalamide.

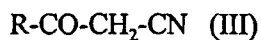
The compounds of formula (I), and the salts thereof, may be obtained, for example,
30 by a process comprising:

(a) reacting a compound represented by formula (II):

210
207

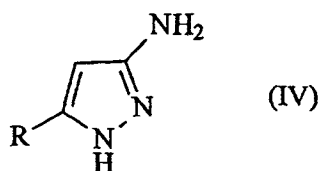


where R is as defined above and R_2 is an alkyl group, with acetonitrile in the presence of a basic agent, to obtain a compound represented by formula (III):



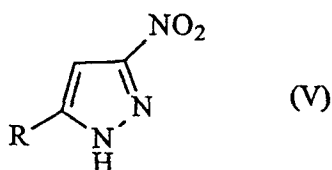
5 where R is as defined above;

(b) reacting a compound represented by formula (III) with hydrazine hydrate to obtain a compound represented by formula (IV):



where R is as defined above;

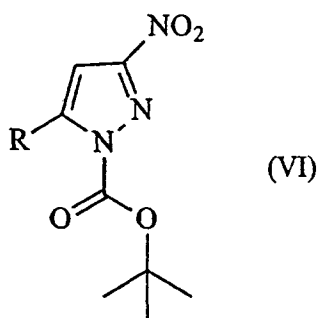
(c) oxidizing a compound represented by formula (IV) to obtain a compound represented by formula (V):



where R is as defined above;

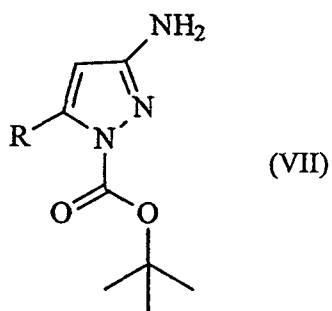
(d) reacting a compound represented by formula (V) with tert-butoxycarbonyl anhydride (Boc_2O) to obtain a compound represented by formula (VI):

211
208



where R is as defined above;

(e) reducing a compound represented by formula (VI) to obtain a compound represented by formula (VII):



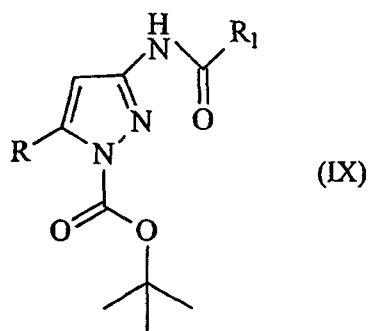
where R is as defined above;

5 (f) reacting a compound represented by formula (VII) with a compound represented by formula (VIII):



where X is hydroxy and R_1 is as defined above, to obtain a compound represented by formula (IX):

272
209

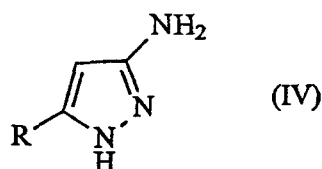


where R and R₁ are as defined above; and

(g) hydrolyzing a compound represented by formula (IX) in an acidic medium to obtain a compound of formula (I), where R and R₁ are as defined above; and, if desired, converting a 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I) into another derivative represented by formula (I), and/or into a salt thereof.

Alternatively, the compounds represented by formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof may be obtained by a process comprising:

(a) reacting a compound represented by formula (IV):



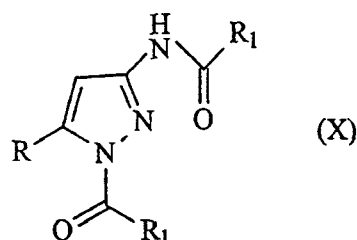
with a compound represented by formula (VIII):

10



where R and R₁ are as defined above and X is hydroxy a suitable leaving group, preferably chlorine or bromine, to obtain a compound represented by formula (X):

243
210



where R and R₁ are as defined above; and

(b) selectively hydrolyzing a compound of formula (X) in a basic medium, to obtain a compound represented by formula (I).

As will be readily appreciated, if the compound of formula (I), prepared according to the processes described above, is obtained as an admixture of isomers, its separation into the single isomers of formula (I) according to conventional techniques is within the scope of the present invention.

Likewise, the conversion into the free compound (I) of corresponding salt thereof, according to well-known procedures, is still within the scope of the invention.

The reaction between a compound of formula (IV) and a compound of formula (VIII) wherein X is a suitable leave group can be carried out in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, N-methylmorpholine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as toluene, dichloromethane, chloroform, diethylether, tetrahydrofuran, acetonitrile, dioxane or N,N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about 10°C to reflux. The reaction between a compound of formula (IV) and a compound of formula (VIII) can be also carried out in the presence of a polymer supported tertiary base such as polystyrene supported N-methylmorpholine in a suitable solvent, for instance toluene, dichloromethane, chloroform, diethylether, tetrahydrofuran, acetonitrile, dioxane or N,N-dimethylformamide, at room temperature.

The reaction of a compound of formula (X) to produce a compound of formula (I) can be carried out with a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate in a suitable solvent such as mixture of methanol or ethanol and water at room temperature.

214
211

The reaction of a compound of formula (X) to produce compound of formula (I) can be also carried out by using a polystyrene supported trisamine as a basic agent.

The reaction between a compound of formula (VII) and a compound of formula (VIII) where X is a hydroxy group can be carried out in the presence of a coupling agent such as for instance, carbodiimide, i.e., 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, 1,3-diisopropylcarbodiimide, or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, in a suitable solvent such as, for example, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or N,N-dimethylformamide at a temperature ranging from about -10°C to reflux for a suitable time, i.e., from about 30 min. to about 96 hours.

The reaction between a compound of formula (VII) and compound of formula (VIII) may be also carried out by using a polymer supported coupling agent such as polystyrene supported dicyclohexylcarbodiimide in a suitable solvent such as methylene chloride, chloroform, dioxane, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran at room temperature for a time ranging from 12 to 96 hours.

The reaction between a compound of formula (VII) and a compound of formula (VIII) can be also carried out, for example, by a mixed anhydride method, using an alkyl chloroformate such as ethyl, iso-butyl, or iso-propyl chloroformate, in the presence of a tertiary base, such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as, for instance, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, 1,4-dioxane, or N,N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -30°C to room temperature

The reaction of a compound of formula (IX) to produce a compound of formula (I) can be carried out with an acid, such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, formic acid, in a suitable solvent such as methylene chloride at a temperature ranging from 10°C to room temperature.

The reaction of a compound of formula (II) to produce a compound of formula (III) may be carried out with acetonitrile and a base such as sodium hydride in a suitable solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, dioxane at a temperature ranging from room temperature to 120°C.

The reaction between a compound of formula (III) to produce a compound of formula (IV) is carried out with hydrazine hydrate, in a solvent such as methanol or ethanol at a temperature ranging from room temperature to 80°C.

215
212

The reaction of a compound of formula (IV) to produce a compound of formula (V) is carried out with oxone® (potassium peroxymonosulfate) or another oxidizing agent such as hydrogen peroxide in a suitable solvent such as a mixture of water-acetone at a temperature ranging from 0°C to room temperature.

5 The reaction of a compound of formula (V) to produce a compound of formula (VI) is carried out with tert-butoxycarbonyl anhydride in a suitable solvent such as mixture of methylene chloride-water at room temperature.

10 The reaction of a compound of formula (VI) to produce a compound of formula (VII) may be carried out directly with hydrogen in presence of a catalyst such as palladium on charcoal in a suitable solvent such as methanol or ethanol at room temperature.

Also, the optional conversion of a compound of formula (I) into another compound of formula (I) can be carried according to known methods.

15 The optional salification of a compound of formula (I) or the conversion of a salt into the free compound as well the separation of a mixture of isomers into the single isomers may be carried out by conventional methods.

A compound of formula (VIII) wherein X is hydroxy or a leaving group as defined above as well as the compound formula (II) are known or can be obtained according to conventional techniques.

20 When preparing the compounds of formula (I), optional functional groups within both the starting materials or the intermediates thereof, which could give rise to unwanted side reactions, are preferably protected according conventional techniques.

Likewise, the conversion of these protected compounds into the free deprotected compounds may be carried out according to well-known procedures.

Pharmacology

25 The compounds of formula (I) are active as cdk/cyclin inhibitors as they gave positive results when test according to the following procedure.

30 The inhibiting activity of putative cdk/cyclin inhibitors and the potency of selected compounds was determined through a method of assay based on the use of the MultiScreen-PH 96 well plate (Millipore), in which phosphocellulose filter paper was placed at each well bottom allowing binding of positive charged substrate after a washing/filtration step.

246
213

When a radioactivity labelled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the filter-bound histone, light emitted was measured in a scintillation counter.

The inhibition assay of cdk2/Cyclin A activity performed according to the following protocol:

Kinase reaction: 1.5 •M histone H1 substrate, 25 •M ATP (0.5 uCi P33g-ATP), 100 ng Cyclin A/cdk2 complex, 10 •M inhibitor in a final volume of 100 •l buffer (TRIS HCl 10 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 7.5 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 10 min at 37 °C incubation, reaction was stopped by 20 •l EDTA 120 mM.

Capture: 100 •l were transferred from each well MultiScreen plate, to allow substrate binding phosphocellulose filter. Plates were then washed 3 times with 150 •l/well PBS Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ free and filtered by MultiScreen filtration system.

Detections: filters were allowed to dry at 37°C, then 100 •l/well scintillant were added and 33P labelled histone H1 was detected by radioactivity counting in the Top-Count instrument.

Results: data were analyzed and expressed as % inhibition referred to total activity of enzyme (=100%).

All compounds showing inhibition > 50 % were further analyzed in order to study and define the kinetic-profile of the inhibitor via Ki calculation.

The protocol used was the same described above, except for ATP and substrate concentrations. Either the concentrate of ATP and histone H1 substrate were varied: 4, 8, 12, 24, 48 •M for ATP (containing proportionally diluted P33g-ATP) and 0.4, 0.8, 1.2, 2.4, 4.8 •M for histone were used in absence and presence of two different, properly chosen inhibitor concentrations.

Experimental data were analyzed by the computer program "SigmaPlot" for Ki determination, using a random bireactant system equation:

$$v = \frac{V_{max} \frac{(A)(B)}{aKAKB}}{1 + \frac{(A)}{K_A} + \frac{(B)}{K_B} + \frac{(A)(B)}{aKAKB}}$$

where A=ATP and B=histone H1.

217
214

In addition, the inhibiting activity of putative cdk/cyclin inhibitors and the potency of selected compounds was determined using a method of assay based on the use of a SPA (Scintillation Proximity Assay) 96 well plate assay. The assay is based on the ability of streptavidin-coated SPA beads to capture a biotinylated peptide derived from a phosphorylation site of histone.

When a radioactivity labelled phosphate moiety was transferred by the ser/threo kinase to the biotinylated histone peptide, light emitted was measured in scintillation counter. the inhibition assay of cdk5/p25 activity was performed according to the following protocol;

Kinase reaction: 1.0 •M biotinylated histone peptide substrate, 0.25 uCi P33g-ATP, 4 nM cdk2/p25 complex, 0-100 •M] inhibitor in a final volume of 100 •l buffer (Hepes 20 mM pH 7.5, MgCl₂ 15 mM, 1 mM DTT) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 20 min at 37°C incubation, the reaction was stopped by the addition of 500 ug SPA beads in phosphate-buffered saline containing 0.1% Triton X-100, 50 μM ATP and 5 mM EDTA. The beads were allowed to settle, and the radioactivity incorporated in the 33P-labelled peptide was detected in a Top Count scintillation counter.

Results: Data were analyzed and expressed as % Inhibition using the formula:

$$100 \times (1 - (\text{Unknown} - \text{Bkgd}) / (\text{Enz. Control} - \text{Bkgd}))$$

IC50 values were calculated using a variation of the four parameter logistics equation:

$$Y = 100 / [1 + 10^{\{(\text{LogEC50} - X) \cdot \text{Slope}\}}]$$

Where X = log(uM) and Y = % Inhibition.

The compounds of formula (I) are therefore useful to restrict the unregulated proliferation of tumor cells, hence in therapy in the treatment of various tumors such as, for instance, carcinomas, e.g., mammary carcinoma, carcinoma, bladder carcinoma, colon carcinoma, ovary endometrial tumors, sarcomas, e.g., soft tissue and bone sarcomas, and the hematological malignancies such as, e.g., leukemias.

218
512

In addition, the compounds of formula (I) are also useful in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stenosis a restenosis, and in the treatment of Alzheimer's disease.

5 The compounds of the present invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents.

10 As an example, the inventive compounds can be administered combination with one or more chemotherapeutic agents such as, for instance, taxane, taxane derivatives, CPT-11, camptothecin derivatives, anthracycline glycosides, e.g., doxorubicin or epirubicin, etoposide, navelbine, vinblastine, carboplatin, cisplatin and the like, optionally within liposomal formulations thereof.

15 The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g., to humans, can be administered by the usual routes and the dosage, level depends upon the age, weight, conditions of patient and the administration route.

20 For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 10 to about 500 mg per dose, from 1 to 5 times daily. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g., orally, in the form tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form suppositories; parenterally, e.g., intramuscularly, or intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion.

25 The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient, which may be a carrier or a diluent.

30 The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following convention methods and are administered in a pharmaceutically suitable form.

 For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g., lactose, dextrose saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch; lubricants, e.g., silica, talc, stearic acid, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g., starches, arabic gum, gelatin methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disintegrating agents, e.g., a starch, alginic

216
216

acid, alginates or sodium starch glycolate; effervescent mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulphates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. These pharmaceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tableting, sugar-coating, or film-coating processes.

The liquid dispersions for oral administration may be, e.g., syrups, emulsions and suspensions.

The syrups may contain as carrier, for example, saccharose or saccharose with glycerine and/or mannitol and sorbitol.

The suspensions and the emulsions may contain as carrier, for example, a natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol.

The suspension or solutions for intramuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., sterile water, olive oil, ethyl oleate, glycols, e.g., propylene glycol, and, if desired, a suitable amount of lidocaine hydrochloride.

The solutions for intravenous injections or infusions may contain as a carrier, for example, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous isotonic saline solutions or they may contain as a carrier propylene glycol,

The suppositories may contain together with the active compound a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., cocoa butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester surfactant or lecithin.

EXAMPLES

Having generally described this invention, a further understanding can be obtained by reference to certain specific examples which are provided herein for purposes of illustration only and are not intended to be limiting unless otherwise specified.

Example 1

N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-diphenyl acetamide

To a solution of 45.6 mg (0.215 mmol) of diphenylacetic acid in 3 ml of dichloromethane at 0°C 41.2 mg (0.215 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl) - N' -

220
217

ethylcarbodiimide hydrochloride were added. After 1 hour at the same temperature under stirring 40 mg (0.179 mmol) of tert-butyl-3-amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-1-carboxylate were added. The mixture was maintained at room temperature for 16 hours, then was diluted with dichloromethane and washed with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate.

5 The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate evaporated to dryness, to give, after column chromatography (hexane-ethylacetate) 60 mg (80% yield) of N-(5-cyclopropyl-1-terbutoxycarbonyl-pyrazol-3-yl)-2,2-diphenyl acetamide. This intermediate was submitted to hydrolysis with 15 ml of trifluoroacetic acid 10 % v/v in dichloromethane for an hour.

10 The solvent was then evaporated under vacuum. the residue redissolved with dichloromethane and washed with a saturated solution sodium hydrogen carbonate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to give 42 mg (92% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.62 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 0.88 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 1.81 _ (dddd, 1H, J=5.2, 5.2, 8.4, 8.4, cyclopropyl CH); 5.17 (s, 1H, CHPh₂); 6.17 (s, 1H, pyrazole CH); 7.30 (m, 10H, phenyl CH); 10.6 (s, 1H, amidic NH); 12.04 (s, 1H, pyrazole NH).

ESI (+) MS: *m/z* 318 (100, MH⁺).

m.p. 218-220 °C

20 Analogously the following products can be prepared starting from the corresponding carboxylic acid:

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-methoxyphenyl)acetamide

m.p. 118-120 °C;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-nitrophenyl)acetamide

m.p. 183-185 °C;

25 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide

m.p. 174-176 °C

Example 2

2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-acetamide

30 To a solution of 96.8 mg (0.537 mmol) of 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-acetic acid in 3 ml of dichloromethane 360 mg (0.720 mmol) of polystyrene supported dicyclohexylcarbodiimide (loading = 2 mmol/g) and 40 mg (0.179 mmol) of tert-butyl-3-

225
224
218

amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-1-carboxylate were added. The mixture was maintained under stirring at room temperature for 96 hours and after that time filtered, washed several times with dichloromethane and evaporated to dryness. The residue was re-dissolved with 3 ml of trifluoroacetic acid 10 % V/V in dichloromethane and maintained at room temperature for an hour. The solvent was then evaporated, the residue re-dissolved in dichloromethane and washed with a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. The organic layer was evaporated to dryness to give, after trituration with diethylether, 32 mg (63% yield) of the title compound.

ESI (+) MS: m/z 286 (100, MH^+).

m.p. 174-176 °C

Analogously, the following products can be prepared starting from the corresponding carboxylic acid:

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[4-(dimethylamino)phenyl]acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-phenylpropanamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acetamide;

2-(5-chloro-1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;

2-(1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyclopentylpropanamide;

2-(4-chlorophenyl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acetamide;

3-(2-chlorophenoxy)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)propanamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-oxo-2-phenylacetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methylphenyl)acetamide;

2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-chlorophenyl)acetamide;

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-naphthyl)acetamide;

222
219

- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)acetamide;
- 5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methoxy-2-phenylacetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-1-indanecarboxamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-thienyl)acetamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carboxamide;
- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-3-butenamide.

10 All compounds were characterized by mass spectrometry (MS). LC-MS confirmed that in each case the principle component had a molecular ion corresponding to the expected product. The compounds showed an HPLC area % ranging from 78 to 100.

HPLC analysis:

Solvent A: H₂O/CH₃CN=90/10 + 0.1% TFA

15 Solvent B: H₂O/CH₃CN=10/90 + 0.075% TFA

Time (min)	% A	% B
0	0	100
6.5	0	100
7	100	0
10	100	0

20 Rate: 1.5 ml/min

Detection: UV 254 nm

Temperature: room temperature

Column: Supelco™, Discovery RP Amide C16, 5•m, (50x4.6)mm

25 Example 3

3-Cyclopropyl-3-oxo-propanenitrile

4.5 g (0.15 mol) of sodium hydride 80% were suspended in 200 ml of dioxane, 7.5 ml of acetonitrile (0.15 mol) were dropped and, after 20 minutes, a solution of ethyl cyclopropanecarboxylate (0.125 mol) in 100 ml of the same solvent was added. The mixture

223
220

was maintained at reflux for 3 hours, under stirring, then 400 ml of water were added and the unreacted starting material extracted with methylene chloride. The aqueous layer was acidified with diluted hydrochloric acid and extracted with the same solvent. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to dryness to give a residue that, after column chromatography (cyclohexane-ethylacetate), afforded 7.8 g (57% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 1.21 (m, 2H, CHH + CHN; 2.12 (dddd, 1H, J=7.6, 7.6, 4.5, 4.5, cyclopropyl CH); 3.59 (s, 2H, COCH₂).

EI-MS: *m/z* 69 (85, M-C₃H₅⁻); *m/z* 39 (100, C₃H₅⁺).

Example 4

3-Cyclopropyl-5-amino-1H-pyrazole

5 g (0.046 mol) of 3-cyclopropyl-3-oxo-propanenitrile were dissolved in 200 ml of ethanol and 2.26 ml (0.046 mol) of hydrazine hydrate were added. The solution was maintained at reflux for 5 hours and then the solvent evaporated under vacuum. The residue was re-dissolved with methylene chloride and washed several times with brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent evaporated to give 4.53 g (80% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.54 (m, 2H, pyrazole CHH + CHH); 0.76 (m, 2H, CHH + CHH); 1.68 (dddd, 1H, J=4.9, 4.9, 8.3, 8.3, pyrazole CH); 5.02 (s, 1H, pyrazole CH); 6-7 (b, 3H, NH + NH₂).

ESI (+) MS: *m/z* 124 (100, MH⁺).

Example 5

3-Cyclopropyl-5-nitro-1H-pyrazole

To a solution of 2.7 g of sodium hydrate in 454 ml of water 7.1 g (0.058 mol) of 3-cyclopropyl-5-amino-1H-pyrazole and 46.5 g of sodium hydrogenocarbonate were added at 0°C. After 10 minutes a solution of 337 ml of acetone in 221 ml of water and a solution of 130 g (0.21 mol) of oxone in 580 ml of water were contemporaneously dropped under vigorous stirring. After 4 hours at the same temperature the reaction is quenched with a saturated solution of sodium sulfite and extracted with ethylacetate. The organic layer was

224
221

dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to dryness to give 4.6 g (52% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.79 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 1.10 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 2.01 (dddd, 1H, J=5.1, 5.1, 8.2, 8.2, cyclopropyl CH); 6.51 (s, 1H, pyrazole CH).

EI-MS: *m/z* 153 (100, M⁺); 136 (60, M-OH).

Example 6

Tert-butyl-3-nitro-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-1-carboxylate

4.9 g (0.032 mol) of 3-cyclopropyl-5-nitro-1H-pyrazole were dissolved in 200 ml of methylene chloride and 200 ml of a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate were added. 35 g (0.16 mol) of tertbutoxycarbonyl anhydride were then added under stirring at room temperature. After 24 hours the layers were separated and the organic one dried over sodium sulfate and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on a silica gel column (cyclohexane-ethyl acetate) to give 7.7 g (95% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.78 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 1.13 (m, 2H, CHH + CHH); 1.68 (s, 9H, (CH₃)₃-); 2.48 (dddd, 1H, J=5.3, 5.3, 8.5, 8.5, cyclopropyl CH); 6.49 (s, 1H, pyrazole CH).

ESI (+) MS: *m/z* 276 (100, MNa⁺); 220 [60, (MNa-C₄H₈)⁺].

Example 7

Tert-butyl-3-amino-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-1-carboxylate

1.2 g (4.74 mmol) of tert-butyl-3-nitro-5-cyclopropyl-1H-pyrazole-1-carboxylate were dissolved in 20 ml of ethanol and hydrogenated in presence of 200 mg of palladium on charcoal (10%) at 50 psi and room temperature to give, after filtration on celite and evaporation of the solvent, 0.96 g (95% yield) of the title compound.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: (m, 2H, cyclopropyl CHN + CHH); 0.97 (m, 2H, cyclopropyl CHH + CHH); 1.63 (s, 9H, (CH₃)₃-); 2.34 (dddd, 1H, J=5.2, 5.2, 8.4, 8.4, cyclopropyl CH); 3.82 (s, 2H, NH₂); 5.39 (s, 1H, pyrazole CH).

ESI (+) MS: *m/z* 246 (20, MNa⁺); 168 [100, (MH-C₄H₈)⁺]; 124 [90, [MH-C₅H₈O₂)⁺].

Example 8

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-benzamide

To a solution of 0.37 g (3 mmol) of 3-cyclopropyl-5-amino-1H-pyrazole in 15 ml of dichloromethane 0.8 ml (7.3 mmol) of N-methylmorpholine and 0.8 ml (6.9 mmol) of benzoyl chloride were successively added at room temperature. After 16 hours under stirring the mixture was concentrated and the residue was dissolved in 15 ml of methanol. 3.5 ml of sodium hydride 2.5 M were added dropwise and 10 ml of tetrahydrofuran were finally added in order to obtain a homogeneous solution. After 15 minutes the mixture was concentrated and poured into water. The precipitate was filtered and dried in vacuum to afford 585 mg (86% yield) the title compound.

m.p. 234°C;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.1 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.97 (app.d, 2H), 7.7 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.69 (m, 2H);

MS (EI) *m/z* (rel. intensity) 227 (M⁺, 22), 226 (11), 199 (23), 106 (13), 105 (95), 78 (11), 77 (99), 66 (9), 65 (14), 51 (29).

Analogously the following products can be prepared starting from the corresponding carboxylic acid:

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chlorobenzamide

m.p. 186-187°C;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.2 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 7.97 (app.d, 2H), 7.53 (app.d, 2H), 6.28 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

MS (EI) *m/z* (rel. intensity) 261 (M⁺, 27), 235 (8), 233 (36), 141 (66), 139 (99), 113 (31), 111 (78), 65 (10).

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenylbenzamide

m.p. 253-254°C;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.15 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.68 (m, 2H);

226
223

MS (FAB) m/z (rel. intensity) 304 (MH^+ , 83), 152 (34), 151 (47), 128 (36), 107 (50), 95 (38), 89 (32), 78 (27), 77 (99), 39 (35).

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)phenylacetamide

m.p. 208°C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.28 (app.d, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.54 (s, 2H) 1.80 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.59 (m, 2H);

MS (EI) m/z (rel. intensity) 241 (M^+ , 64), 123 (99), 118 (10), 96 (16), 95 (9), 91 (99), 80 (35), 73 (14), 66 (10), 65 (48).

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylpropanamide

m.p. 152-160°C,

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.00 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.12 (s, 1H), 2.83 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 8$ Hz, 2H) 1.82 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.61 (m, 2H);

MS (FAB) m/z (rel. intensity) 256 (MH^+ , 99), 255 (18), 219 (15), 167 (9), 150 (9), 135 (10), 107 (26), 105 (23), 93 (9), 89 (28).

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-benzothiophene-2-carboxamide

m.p. 238-239°C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 12.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (app.d, 1H), 7.91 (app.d, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.67 (m, 2H);

MS (EI) m/z (rel. intensity) 283 (M^+ , 78), 255 (18), 162 (23), 161 (99), 133 (75), 89 (93), 73 (18), 65 (14), 63 (11).

Example 9

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-bromobenzamide

122 mg (loading 1.91 mmol/g, 0.233 mmol) of polystyrene supported-N-methylmorpholine were suspended in 4 ml of chloromethane and then treated with 25.6 mg (0.117 mmol) of 4-bromobenzoyl chloride followed by 4.8 mg (0.039 mmol) of 3-cyclopropyl-5-amino-pyrazole. After 48 hours under stirring at room temperature the resin was separated by filtration and washed with 2 ml of dichloromethane. The filtrate was evaporated to dryness, the residue re-dissolved in 4 ml of dichloromethane and 100 mg of

227
224

polystyrene supported trisamine were added. After 48 hours or stirring at room temperature the resin was filtered, washed with 2 ml of dichloromethane and concentrated to give, after triturating with diethylether, 9.3 mg (78% yield) of the title compound.

Analogously, the following products can be prepared starting from the corresponding acid chloride:

- 5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,5-ditrifluoromethylbenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,3-dimethylbutanamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-iodobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthamide;
10 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyanobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3-benzodioxol-5-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-morpholinocarboxamide;
(E)-3-(2-chlorophenyl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-propenamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(propylsulfanyl)-nicotinamide;
15 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,2,5,7-tetramethyl-1-1-oxo-4-indanecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-pyridinecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-adamantanecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methylbenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,4-difluoromethylbenzamide;
20 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-chlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,4-dichlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,6-dichlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methoxybenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methylbenzamide;
25 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-chlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,5-dimethoxybenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methylbenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-fluorobenzamide;
30 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-trifluoromethylbenzamide;
Methyl-4-[(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-amino]-4-oxobutanoate;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-cyclopropanecarboxamide;

228
225

- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-cyanobenzamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-naphthamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-quinoxalinecarboxamide;
 5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-difluorobenzamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,5-difluorobenzamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2,5-dimethoxyphenyl)acetamide;
 2-(4-chlorophenoxy)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-nicotinamide;
 3-chloro-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamide;
 10 2,5-dichloro-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-thiophenecarboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-methoxyphenyl)acetamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-ethoxybenzamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,4-dimethoxybenzamide;
 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-phenylbutanamide;
 15 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-trifluoromethoxybenzamide;
 3-chloro-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-benzo[b]thiophene-2-carboxamide.

All compounds were characterized by mass spectrometry (MS). LC-MS confirmed that in each case the principle component had a molecular ion corresponding to the expected product. The compounds showed an HPLC area % ranging from 70 to 100.

HPLC analysis:

Solvent A: H₂O/CH₃CN=90/10 + 0.1% TFA

Solvent B: H₂O/CH₃CN=10/90 + 0.075% TFA

Time (min)	% A	% B
0	0	100
6.5	0	100
7	100	0
10	100	0

Rate: 1.5 ml/min

Detection: UV 254 nm

Temperature: room temperature

Column: Supelco™, Discovery RP Amide C16, 5μm, (50x4.6)mm

225
226

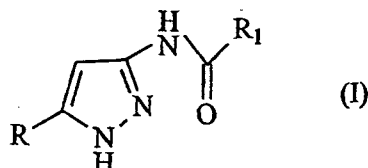
[illegible]

230
227

CLAIMS:

1. A method of treating cell proliferative disorders associated with an altered cell dependent kinase activity, comprising:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound represented by formula (I):



wherein

R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted with a straight or branched alkyl group; and

R₁ is a straight or branched C₁-C₆ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl or arylalkenyl group, which is optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of cycloalkyl, hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, alkoxycarbonylalkylamino, alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, alkoxycarbonyl, carboxy, halogen, nitro, aryloxy, arylthio, arylsulphonyl, N-alkyl-piperazinyl, piperidinyl, 4-morpholinyl, arylamino, cyano, alkyl, aryl, oxo, haloaryl, haloarylalkyl, haloaryloxy, haloarylsulphonyl, aminosulphonyl, aminocarbonyl, arylcarbonyl, perfluorinated alkyl, and perfluorinated alkoxy groups; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The method of Claim 1, wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.

231
23

3. The method of Claim 2, wherein the cancer is selected from the group consisting of carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, keratocanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

4. The method of Claim 1, wherein the cell proliferative disorder is selected from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

5. The method of Claim 1, which provides tumor angiogenesis and metastasis inhibition.

6. The method of Claim 1, which provides cell cycle inhibition or cdk/cyclin dependent inhibition.

7. The method of Claim 1, further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one cytostatic or cytotoxic agent.

8. The method of Claim 1, wherein the mammal in need thereof is a human.

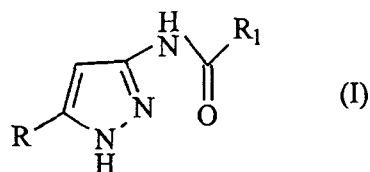
9. The method of Claim 1, wherein R is a cycloalkyl group and R₁ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl, phenylalkyl, or 5 or 6 membered heteroaryl or heteroarylalkyl group, which is optionally further substituted with said groups

10. The method of Claim 1, wherein R is a cycloalkyl group and R₁ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl or phenylalkyl group, which is optionally substituted with hydroxy, halogen, amino, alky, alkoxy, alkoxycarbonyl, phenyl or by an optionally benzocondensed heterocycle.

PROCESO OFICIAL No. 5.734
Marta Luisa Brizuela de Rodas
Interprete Oficial
del 1792 del 11 de Junio

232
229

11. A 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I):



wherein

R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted by a straight or branched C₁-C₆ alkyl group;

5 R₁ is a straight or branched C₁-C₆ alkyl group, C₂-C₄ alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl or arylalkenyl group, which is optionally substituted with one or more groups selected from the group consisting of cycloalkyl, hydroxy, alkylthio, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxycarbonylamino, alkoxycarbonylalkylamino, alkylcarbonyl, alkylsulphonyl, alkoxycarbonyl, carboxy, halogen, nitro, aryloxy, arylthio, arylsulphonyl, N-alkyl-piperazinyl, piperidinyl, 4-morpholinyl, arylamino, cyano, alkyl, aryl, oxo, haloaryl, haloarylalkyl, haloaryloxy, haloarylsulphonyl, aminosulphonyl, aminocarbonyl, arylcarbonyl, perfluorinated alkyl, and perfluorinated alkoxy groups; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 12. The 3-amino-pyrazole derivative of Claim 11, wherein the aryl group is a phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, biphenyl, benzocycloalkyl, benzoheterocyclyl, quinoxalyl, indolyl or optionally benzocondensed pyrrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidyl group.

15 13. The 3-amino-pyrazole derivative of Claim 11, wherein R is a cycloalkyl group and R₁ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl, phenylalkyl, or 5 or 6 membered heteroaryl or heteroarylalkyl group, which is optionally further substituted with said groups.

20 14. The 3-amino-pyrazole derivative of Claim 11, wherein R is a cycloalkyl group and R₁ is a C₁-C₄ alkyl, phenyl or phenylalkyl group, which is optionally substituted with hydroxy, halogen, amino, alky, alkoxy, alkoxycarbonyl, phenyl or by an optionally benzocondensed heterocycle.

233
230

15. The 3-amino-pyrazole derivative of Claim 14, wherein the optionally benzocondensed heterocycle is pyridine, pyrrole, thiophene, thiazole, isoxazole, furan, piperidine or morpholine.

16. The 3-amino-pyrazole derivative of Claim 14, which is selected from the group consisting of:

- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2-diphenylacetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-nitrophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-methoxyphenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[4-(dimethylamino)phenyl]acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-phenylcyclopropanecarboxamide;
2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-phenylpropanamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acetamide;
2-(5-chloro-1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
2-(1-benzothiophen-3-yl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyclopentylpropanamide;
2-(4-chlorophenyl)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-oxo-4-phenylbutanamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acetamide;
3-(2-chlorophenoxy)-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)propanamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-oxo-2-phenylacetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-methylphenyl)acetamide;
2-[1,1'-biphenyl]-4-yl-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-chlorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(1-naphthyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-fluorophenyl)acetamide;

REGISTRO OFICIAL No. 5.734
Maria Luisa Brizuela de Rostro
Intérprete Oficial
del MIA de Iquitos

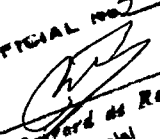
234
231

- N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methoxy-2-phenylacetamide;
5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-1-indanecarboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-(3-thienyl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)bicyclo[4.2.0]octa-1.3,5-triene-7-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-3-butenamide;
5-[(4-chlorophenyl)sulphonyl]-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methyl-2-
10 thiophenecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenoxybenzamide;
4-bromo-N-(5-cyclobutyl-1H-pyrazol-3-yl)benzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-bromobenzamide;
15 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-iodobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-naphthamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-cyanobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1,3-benzadioxole-5-carboxamide;
20 3-(2-chlorophenyl)-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-propenamide;
2,5-dichloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-thiophenecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(propylsulfanyl)nicotinamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,2,5,7-tetramethyl-1-oxo-4-indanecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-pyridinecarboxamide;
25 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-adamantanecarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-methylbenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenoxyacetamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylacetamide;
30 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)cyclopentancarboxamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2-thienyl)acetamide;
N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dichlorobenzamide;

5234
Interprete Oficial
No. 0703 del Min. de Justicia

335
235
232

- 2-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-methylisonicotinamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-isoxazolecarboxamide;
- 2,4-dichloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-fluorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-difluorobenzamide;
- 5 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-chlorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,4-dichlorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,6-dichlorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methoxybenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-methylbenzamide;
- 10 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-fluorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-chlorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethoxybenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-methylbenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-fluorobenzamide;
- 15 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-trifluoromethylbenzamide;
- Methyl 4-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-4-oxobutanoate;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)cyclopropanecarboxamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-cyanobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-naphthamide;
- 20 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-quinoxalinecarboxamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-difluorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-difluorobenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethoxybenzamide;
- 25 N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-(2,5-dimethoxyphenyl)acetamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-ethoxybenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dimethoxybenzamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-phenylbutanamide;
- N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-(trifluoromethoxy)benzamide;
- 30 3-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-benzothiophene-2-carboxamide;
- 2-(4-chlorophenoxy)-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)nicotinamide;
- 3-chloro-N-(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-thiophenecarboxamide;

TRANSCUOT. OFICIAL No. 5.734

 Maria Luisa Borge de Roldán
 Intérprete Oficial
 del Poder Judicial de la Federación

236
233

N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)acetamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
4-chloro-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-benzothiophene-2-carboxamide;
5 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-phenylpropanamide;
Methyl 4-(((3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)carbonyl)benzoate;
4-(((3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)amino)carbonyl)benzoic acid;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-bromobenzamide;
10 N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dichlorobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-bromobenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methoxybenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-trifluoromethylbenzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methoxybenzamide;
15 4-butoxy-N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-indole-2-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[5-(2,6-difluorobenzyl)-2-methoxyphenyl]acetamide;
and
N¹-(3-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)terephthalamide;
20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

TRANSPONCIÓN OFICIAL No. 5734
Marta Luisa Brígida de Rodríguez
Intérprete Oficial
del MIn. de Justicia

17. A process for preparing the 3-amino-pyrazole derivative of Claim 11, or the pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising:

(a) reacting a compound represented by formula (II):

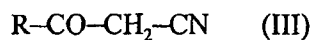


25 wherein

R is as defined in Claim 11, and

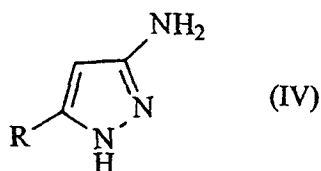
R₂ is an alkyl group,

with acetonitrile in the presence of a basic agent, to produce a compound represented by formula (III):



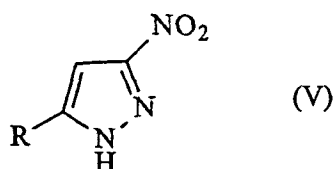
wherein R is as defined above;

(b) reacting a compound represented by formula (III) with hydrazine hydrate, to produce a compound represented by formula (IV):



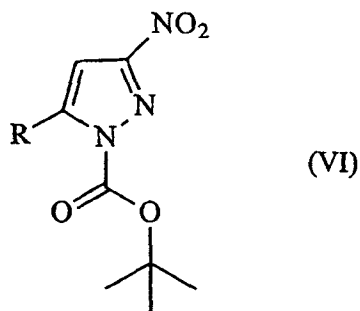
wherein R is as defined above;

(c) oxidizing the compound represented by formula (IV), to produce a compound represented by formula (V):



wherein R is as defined above;

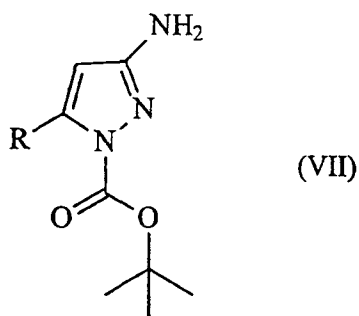
(d) reacting the compound represented by formula (V) with tert-butoxycarbonyl anhydride, to produce a compound represented by formula (VI):



wherein R is defined above;

MARSHALL ISLANDS OFFICIAL No. 5734
 J. H. [Signature]
 Major [Signature] Brigadier de [Signature]
 Interprète Officiel
 No. 0702 del Min de [Signature]

(e) reducing the compound of formula (VI), to produce a compound represented by formula (VII):



wherein R is as defined above;

(f) reacting the compound represented by formula (VII) with a compound represented by formula (VIII):

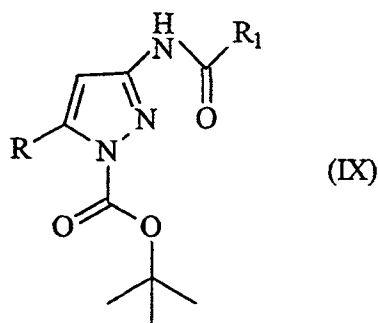


wherein

X is hydroxy, and

R₁ is as defined in Claim 11,

to produce a compound represented by formula (IX):



wherein R and R₁ are as defined above; and

(g) hydrolyzing the compound represented by formula (IX) in an acidic medium, to produce a compound represented by formula (I), wherein R and R₁ are as defined above.

238
235

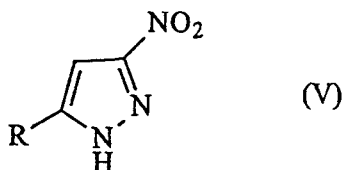
MANUOIOI. OFICIAL NO 5734
Luisa Brizola de Rostrop
Intérprete Oficial
no 0702 del Min. de Justicia

00372831 034303
002430 1202200

235
236

18. The process of Claim 17, further comprising converting the 3-amino-pyrazole derivative represented by formula (I) into another derivative represented by formula (I), and/or into a salt thereof.

19. A compound represented by formula (V):

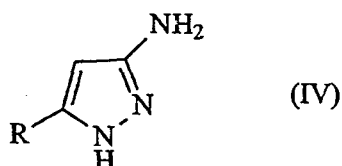


wherein R is a C₃-C₆ cycloalkyl group optionally substituted with a straight or branched C₁-C₆ alkyl group.

5.734
Marta Luisa Brizuela de Roldán
Interprete Oficial
del OTEB del Min. de Justicia

20. A process for preparing the 3-amino-pyrazole derivative of Claim 11, or the pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising:

(a) reacting a compound represented by formula (IV):



with a compound represented by formula (VIII):



wherein

R and R₁ are as defined in Claim 11, and

X is hydroxy or a suitable leaving group,

to produce a compound represented by formula (X):

R1C(=O)Nc1cc(R)n(C(=O)R1)c1 (X)

(b) selectively hydrolyzing the compound represented by formula (X) in a basic medium, to produce a (5)-amino-pyrazole derivative represented by formula (I).

21. A pharmaceutical composition, comprising the (5)-amino-pyrazole derivative of Claim 11 and at least one pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.

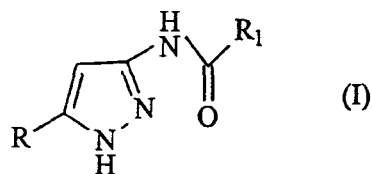
-42-

245
238

3(5)-amino-pyrazole Derivatives, Process for Their
Preparation and Their Use as Antitumor Agents

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Compounds which are 3-amino-pyrazole derivatives represented by formula (I):



5 where

R is a C₃-C₆ cycloalkyl group, which may optionally be substituted by a straight or branched C₁-C₆ alkyl group, and

10 R₁ is a straight or branched C₁-C₆ alkyl group or a C₂-C₄ alkenyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, aryloxyalkyl and arylalkenyl, which may be optionally substituted; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds are useful for the treatment of cancer, cell proliferative disorders, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases or neurodegenerative diseases.

I:\atty\JK\07690435.pa

Pharmacia J
00 000 500
203
239

TRADUCCION OFICIAL No. 163

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTÁNEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. TRASPASO DE PATENTE DE INVENCION: **DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES A FAVOR DE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.**

TRASPASO

COLOMBIA

Firmado:	P. Pevarello	Mayo 22, 2000
Firmado:	P. Orsini	Mayo 22, 2000
Firmado:	G. Traquandi	Mayo 22, 2000
Firmado:	M. Varasi	Mayo 22, 2000
Firmado:	M. G. Brasca	Mayo 22, 2000

CERTIFICADO NOTARIAL INDIVIDUAL PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Firmado: (Firma ilegible)

CERTIFICACION EN ITALIANO QUE AUTENTICA LA FIRMA DE ARRIBA LOS FIRMANTES DEL TRASPASO.

Firmado: **Dott. Grazia Scarponi**


ACTA DEL NOTARIO DE BOGOTÁ
TRADUCTORA OFICIAL
MES. JUNIO 2000

247
240

CONSULADO DE COLOMBIA

EN MILAN

No. 920

CERTIFICA la firma y funciones de Dra. ADA RIZZI como Procurador de la República de Milán.

Fecha: Junio 9, 2000

Firmado: **RAFAEL Mc'ALLISTER MORENO**

Vicecónsul

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SANTA FE DE BOGOTA

088535

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular **Rafael Mc'Allister**, el día 30 de junio, 2000.

(Firma) Ilegible

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.

[Firma]
DRA. ADA RIZZI
TRADUCTORA OFICIAL
CER. MIN. JUSTICIA

[Firma]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.
2000 JUL -5 P 11:31
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

[Firma]
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO DESEMPENA
CUYA FIRMA APARECE EN EL
090327
LAS FUNCIONES INDICADAS

241245

The undersigned,

Paolo Pevarello, Paolo Orsini, Gabriella Traquandi, Mario Varasi, Edward L. Fritzen, Martha A. Warpehoski, Betsy S. Pierce and Maria Gabriella Brasca

abajo firmado

Paolo Pevarello,
Gabriella Traquandi,
Edward L. Fritzen,
Betsy S. Pierce



Paolo Orsini,
Mario Varasi,
Martha A. Warpehoski,
y Maria Gabriella
Brasca

domiciled in (respectively)

Piazza San Pietro in Ciel d'Oro 7/A, 27100 Pavia, Italy; Via Don Reina 7, 21013 Gallarate, Varese, Italy; Via F. Cilea 106, 20151 Milan, Italy; Via Moncucco 24/A, 20142 Milan, Italy; 4075 Prestwick Drive, Portage, Michigan 49024, USA; 7600 Curry Lane, Portage, Michigan 49024, USA; 4353 Sweet Cherry Lane, Kalamazoo, Michigan 49004, USA; and Via Dante Alighieri 15, 20090 Cusago, Milan, Italy

domiciliado en

Piazza San Pietro in Ciel d'Oro 7/A, 27100 Pavia, Italia; Via Don Reina 7, 21013 Gallarate, Varese, Italia; Via F. Cilea 106, 20151 Milan, Italia; Via Moncucco 24/A, 20142 Milan, Italia; 4075 Prestwick Drive, Portage, Michigan, Estados Unidos de America; 7600 Curry Lane, Portage, Michigan 49024, Estados Unidos de America; 4353 Sweet Cherry Lane, Kalamazoo, Michigan 49004, Estados Unidos de America; y Via Dante Alighieri 15, 20090 Cusago, Milan Italia

hereby state under oath to be the sole and true inventor

decla

bajo juramento ser único y verda-

of 3(5)-amino-pyrazole derivatives, process for their preparation and their use as antitumor agents

dero

inventor de Derivados de 3(5)-Amino-pirazol, proceso para su preparacion y uso como agentes antitumorales

they state as well that they assign, without reservations

Declar

asimismo que ced y

or limitation, in favor of

transf

sin reserva ni limitación, a favor de la

1) Pharmacia & Upjohn S.p.A.

sociedad

1) Pharmacia & Upjohn S.p.A
2) Pharmacia & Upjohn Company

two corporation organized and existing under the laws of

organizada y existente de conformidad con las leyes de

1) Italy and 2) USA

1) Italia
2) Estados Unidos de America

domiciled in

1) Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan, Italy
2) 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

domiciliada en

1) Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan Italia
2) 301 Henrietta Street, Kalamazoo Michigan 49001, Estados Unidos de America

all rights inherent to said invention, and that the above

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la

mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its

citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre

name, for the corresponding patent in the Republic of

la patente correspondiente en la República de Colombia.

Colombia.

Signatures: see attached continuation sheet

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días de mes de

On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mi,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

Paolo Pevarello, Paolo Orsini, Gabriella Traquandi, Mario Varasi y Maria Gabriella Brasca

Paolo Pevarello, Paolo Orsini, Gabriella Traquandi, Mario Varasi and Maria Gabriella Brasca

a quienes doy fé de conocer y me consta que

to me known and known to me to be the persons

las persona\$ descrita\$ y firmante\$

described in and who have executed the foregoing document,

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

and they have been duly acknowledged to me that

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

they have executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this day of

de 19 , comparec. personalmente ante mí,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que

to me known, and known to me to be the person

la persona descrita y firmante

described in and who executed the foregoing document,

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

and duly acknowledged to me that

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

ASSIGNMENT

(Colombia)

2/2

242 246

CONTINUATION SHEET



Signature of Assignors:

Paolo Pevarello
P. Pevarello

May 22, 2000
(date)

Paolo Orsini
P. Orsini

May 22, 2000
(date)

Giacinto Traquandi
G. Traquandi

May 22, 2000
(date)

M. Varasi
M. Varasi

May 22, 2000
(date)

E. L. Fritzen
E. L. Fritzen

(date)
(date)

M. A. Warpehoski
M. A. Warpehoski

(date)
(date)

B. S. Pierce
B. S. Pierce

(date)
(date)

Maria Gabriella Brasca
M. G. Brasca

May 22, 2000
(date)

AUTENTICA DI FIRME

Certifico io sottoscritta Dott. GRAZIA SCARPONI, Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vere ed autentiche le firme sopra apposte in mia presenza, previa rinunzia tra loro d'accordo e con il mio consenso all'assistenza dei testimoni, dai Signori:

- PEVARELLO PAOLO, nato a Borgo Valsugana (TN) il 14 giugno 1957 e residente a Pavia-Piazza San Pietro in Ciel d'Oro n.7/A, impiegato;
- ORSINI PAOLO, nato a Gallarate (VA) il 23 agosto 1968 ed ivi residente in Via Don Reina n.7/F, ricercatore;
- TRAQUANDI GABRIELLA, nata a Milano il 19 agosto 1954 ed ivi residente in Via F. Cilea n.106, impiegata;
- VARASI MARIO, nato a Guardea (TR) il 2 febbraio 1952 e residente a Milano-Via Moncucco n.24/A, ricercatore;
- BRASCA MARIA GABRIELLA, nata a Milano il 6 gennaio 1958 e residente a Cusago (MI)-Via Dante n.15, impiegata.

Della loro identità personale io Notaio sono certa.

Dichiaro, inoltre, di conoscere la lingua inglese e che il testo in italiano corrisponde al testo in inglese.

Milano, li 30 MAG. 2000



Grazia Scarpone Notaio



PROCURA DELLA REPUBBLICA PRESSO IL TRIBUNALE ORDINARIO DI MILANO

Grazia Scarpone
Milano
30/5/2000
Adorati

Il Sost. Procur. della Repubblica
(Dott.ssa Ada Rizzi)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN

JUNIO 09 de 2000 N. 920
El suscrito, Consul Genl CERTIFICA
que ORA ADA RIZZI que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la República de Colombia, las funciones
de Supl. Procurador Republica
EN MILAN

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Rafael McAllister Moreno

RAFAEL McALLISTER MORENO
Vicecónsul

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE: wp 7
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: 48815

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
2000 JUN 30
MILAN

Rafael McAllister Moreno
060530
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
EN MILAN

244
248

TRADUCCION OFICIAL No. 164

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTÁNEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. TRASPASO DE PATENTE DE INVENCION: DERIVADOS DE 3(5)-AMINO-PIRAZOL, PROCESO PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO AGENTES ANTITUMORALES A FAVOR DE PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

TRASPASO

COLOMBIA

Firmado: **E. L. Fritzen** 5/10/00

Firmado: **Martha A. Warpehoski** 5/18/00

Firmado: **Betsy S. Pierce** 5/19/00

CERTIFICADO NOTARIAL INDIVIDUAL SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL.

Firmado: **Deborah A. Tucker**
Notario Público

Hay sello en altorrelieve del Notario Público del Condado de Kalamazoo, MI,
Deborah A. Tucker.


MARIA SALAZAR DE ARBORE
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINJUSTICIA 3280

245
249

Sello: DEBORAH A. TUCKER

Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi comisión expira abril 7, 2002.

ESTADO DE MICHIGAN

SS

CONDADO DE KALAMAZOO

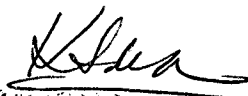
TIMOTHY A. SNOW, Secretario del Condado de Kalamazoo, y de la Corte del Circuito de dicho Condado, CERTIFICA el cargo y funciones y la autenticidad de la firma y sello de **DEBORAH A. TUCKER**, como Notario Público en y para dicho Condado en el momento de reconocer el documento adjunto.

Fecha: Mayo 22, 2000.

Firmado: **Timothy A. Snow**

Secretario del Condado

Hay sello en altorrelieve de la Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo


JULIA SALASMAN DE ASHEU
TRADUCTORA OFICIAL
266. MINISTRO 2200

246
280

ESTADO DE MICHIGAN
DEPARTAMENTO DE ESTADO
CERTIFICACION DEL SECRETARIO DEL CONDADO

YO, **Candice S. Miller**, Secretario de Estado del Estado de Michigan y depositario del Gran Sello del Estado, por el presente certifico que **TIMOTHY A. SNOW**, cuya certificación se anexa al instrumento adjunto, era en la fecha del mismo el Secretario del Condado y Secretario del Circuito de la Corte de **Kalamazoo** debidamente elegido o designado y calificado, y todos sus actos oficiales como tal merecen plena fe y crédito en todas las Cortes de Justicia y en otros lugares.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado al presente documento mi firma y el Gran Sello del Estado, en Lansing, el 1º. de junio, en el año dos mil de Nuestro Señor.

Firmado: **Candice S. Miller**
Secretario de Estado

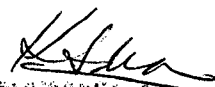
Sello en papel dorado del Estado de Michigan.

CONSULADO DE COLOMBIA
CHICAGO, ILLINOIS 60611

No. 1888

CERTIFICA la firma y funciones de **Candice S. Miller** como Secretario del Estado de Michigan.

Fecha: Junio 19, 2000.


CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
TRADUCTORA OFICIAL
JEE. MINISTRIA 2788

287
247

Firmado: **JOSE FERNANDO GOMEZ MORA**

Cónsul General de Colombia

Hay sello del Consulado General de Colombia en Michigan

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SANTA FE DE BOGOTA

N° 088537

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario **JOSE FERNANDO GOMEZ MORA**,
el día 30 de junio, 2000.

(Firma) Ilegible

JEFE DE LEGALIZACIONES

Santafé de Bogotá, D.C.

K. S. Mora
ADJUNTO SECRETARÍA DE ASERU
TRADUCTOR OFICIAL
MINISTERIO DE JUSTICIA 2000

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTÁ
5055
S. S. Mora
CURA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE LE
SOLICITA LAS LEGALIZACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL - 6 11:23
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ
S. S. Mora



The undersigned,

Paolo Pevarello, Paolo Orsini, Gabriella Traquandi, Mario Varasi, Edward L. Fritzen, Martha A. Warpehoski, Betsy S. Pierce and Maria Gabriella Brasca

JOSE LLORENTE *Pharmacia & Upjohn*

TRASPASO

(Colombia)

00.033587 282

abajo firmado

Paolo Pevarello, Paolo Orsini, Gabriella Traquandi, Mario Varasi, Edward L. Fritzen, Martha A. Warpehoski, Betsy S. Pierce y Maria Gabriella Brasca

domiciled in (respectively)

Piazza San Pietro in Ciel d'Oro 7/A, 27100 Pavia, Italy; Via Don Reina 7, 21013 Gallarate, Varese, Italy; Via F. Cilea 106, 20151 Milan, Italy; Via Moncucco 24/A, 20142 Milan, Italy; 4075 Prestwick Drive, Portage, Michigan 49024, USA; 7600 Curry Lane, Portage, Michigan 49024, USA; 4353 Sweet Cherry Lane, Kalamazoo, Michigan 49004, USA; Via Dante Alighieri 15, 20090 Cusago, Milan, Italy

hereby state under oath to be the sole and true inventor

decla

bajo juramento ser

único

y verda-

of 3(5)-amino-pyrazole derivatives, process for their preparation and their use as antitumor agents

dero inventor de

Derivados de Amino-pirazol, proceso para su preparación y uso como agentes antitumorales.

they state as well that they assign, without reservations

Declar

asimismo

que

ced

y

or limitation, in favor of

- 1) Pharmacia & Upjohn S.p.A.
- 2) Pharmacia & Upjohn Company

transf

sin reserva ni limitación, a favor de la

sociedad

- 1) Pharmacia & Upjohn S.p.A
- 2) Pharmacia & Upjohn Company

two corporation organized and existing under the laws of

organizada y existente de conformidad con las leyes de

- 1) Italy and 2) USA

domiciled in

- 1) Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan, Italy
- 2) 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

- 1) Italia
- 2) Estados Unidos de America

- 1) Via Robert Koch 1.2, 20152 Milan, Italia
- 2) 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Signatures: see attached continuation sheet



CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this ^{the dates given} day of

de 19 , compareci personalmente ante mí,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público, *E.L. Fritzen, M.A. Warpehoski y B.S. Pierce*

E.L. Fritzen, M.A. Warpehoski and B.S. Pierce

a quien doy fé de conocer y me consta que

to me known and known to me to be the person

la persona descrita y firmante

described in and who executed the foregoing document,

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

and they duly acknowledged to me that

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

they executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

Deborah A. Tucker

DEBORAH A. TUCKER
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires April 7, 2002

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mí,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que

to me known, and known to me to be the person

la persona descrita y firmante

described in and who executed the foregoing document,

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

and duly acknowledged to me that

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

83
STATE OF MICHIGAN }
 } ss.
COUNTY OF KALAMAZOO }

249
I. TIMOTHY A. SNOW, Clerk of the County of
Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same
being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBORAH A. TUCKER

before whom oath to the annexed instrument appears to have
been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in
and for said County, duly commissioned and qualified, and
duly authorized by the laws of this State to administer oaths,
and to take and certify affidavits and depositions. I further
certify that the foregoing authentication is in due form of law,
and that I am well acquainted with the handwriting of the said
Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto
to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand
and affixed the seal of said Circuit Court, at the City of
Kalamazoo, this 22nd day of May
A.D. 2000.

Timothy A. Snow, County Clerk
TIMOTHY A. SNOW



Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL (312)923-1196 FAX (312)923-1197

No. 1888

Chicago,

JUN 15 2000

285
250

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el señor Quelice J. Miller, quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, las funciones de Secretaria de Estado de Mi, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

DERECHOS DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
(VEINTIDOS DOLARES US\$22.00)

Jose Fernando Gomez
JOSE FERNANDO GOMEZ
Cónsul General de Colombia



EXHIBICION DE...

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD...

Jose Manuel
000055
Comar

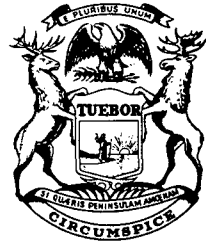
001 JUN 30 A 11:13

COMISION DE...
RECONSTRUCCION DE...
AUTOMOVILES...

Mediana
...
...

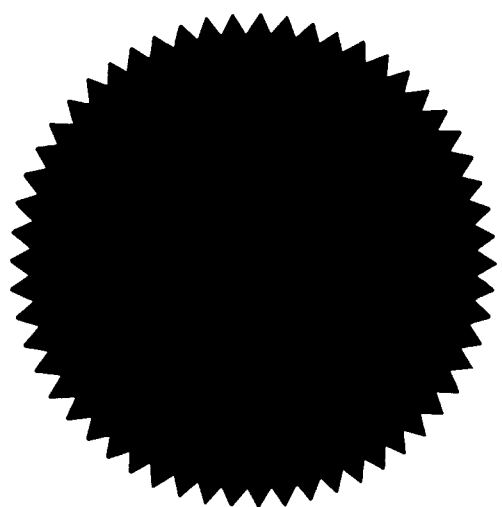
25384

State of Michigan

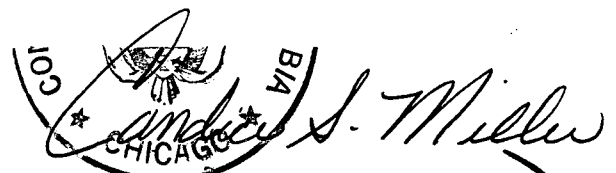


DEPARTMENT OF STATE COUNTY CLERK CERTIFICATION

I, Candice S. Miller, Secretary of State of the State of Michigan and custodian of the Great Seal of the State, hereby certify that **Timothy A. Snow**
whose attestation is affixed to the annexed instrument, was on the date thereof the duly elected or appointed and qualified **Kalamazoo** County Clerk and Clerk of the Circuit Court and all official acts as such should be given full faith and credit in all Courts of Justice and elsewhere.



IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereto affixed my signature and the Great Seal of the State, at Lansing, this **1st** day of **June** in the year of our Lord two thousand and **zero**


Secretary of State.

6271C-00



ASSIGNMENT

(Colombia)

255
252CONTINUATION SHEET

Signature of Assignors:

P. Pevarello_____
(date)_____
P. Orsini_____
(date)_____
G. Traquandi_____
(date)_____
M. Varasi_____
(date)*Edward L. Fritz*

E. L. Fritzen

5/10/00

(date)*Martha Warpehowski*

M. A. Warpehowski

5/18/00

(date)*Betsy S. Pierce*

B. S. Pierce

5/19/00

(date)_____
M. G. Brasca_____
(date)